

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría



**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y
MICROBIOLÓGICAS DE LAS INFECCIONES POR
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ADQUIRIDO EN LA
COMUNIDAD EN PEDIATRÍA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Marta Barrios López

Bajo la dirección de los doctores

Pablo Rojo Conejo
Fernando Chaves Sánchez

Madrid, 2012

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS,
CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS DE LAS
INFECCIONES POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
ADQUIRIDO EN LA COMUNIDAD EN PEDIATRIA**

Tesis Doctoral

Marta Barrios López

Directores de Tesis: Dr. Pablo Rojo Conejo

Dr. Fernando Chaves Sánchez

Madrid, 2012

A mi familia, por darme tiempo para elaborar esta tesis.

A Santi, por estar siempre a mi lado y saber cómo quererme.

A Celia, por el tiempo sin su madre que esta tesis le ha quitado.

A Marcos...impulso final que necesitaba.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a las personas que han contribuido a la realización de este trabajo, especialmente:

Al Dr. Rojo, por haberme transmitido el interés en la investigación, por su continua presencia y disponibilidad a lo largo de estos años y, especialmente, por el apoyo y confianza que me ha dado en todo momento, sin los cuales no hubiera sido posible la elaboración de esta tesis.

Al Dr. Chaves, por mostrarme un punto de vista diferente de las cosas, por sus acertadas sugerencias y aportaciones que han enriquecido esta investigación, y por su crítica siempre constructiva, estímulo constante para mejorar y buscar el mayor rigor científico posible.

Al Dr. Cruz y al Dr. Herrero, por su gran ayuda con la estadística.

A Mercedes Murcia y Carmen Gómez, cuya colaboración en la realización de las técnicas microbiológicas y moleculares ha sido imprescindible.

Esta tesis ha sido financiada en parte con el Proyecto FISS PI08/81520 y la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI) (RD 08/0011).

INDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
1. Historia y emergencia de SARM-AC.....	4
2. Epidemiología de las infecciones por <i>S. aureus</i> en la comunidad tras la emergencia de SARM-AC	6
3. Historia y epidemiología de SARM-AC en España	9
4. Definiciones y clasificación de las infecciones por SARM en la comunidad	13
4.1. ¿Existen diferencias entre las infecciones por SARM-AC y SARM-AH?.....	15
5. Epidemiología molecular.....	17
5.1. Técnicas de tipificación molecular	17
5.2. Distribución de los principales clones de SARM-AC en el mundo	17
5.3. SARM ST398, ¿nuevo problema emergente?	20
6. Colonización y transmisión de <i>S. aureus</i>	20
6.1. Colonización	20
6.2. Transmisión	22
7. Factores de riesgo de SARM-AC	23
8. Características genéticas y factores de virulencia de SARM-AC	25
8.1. Características genéticas	25
8.3. Factores de virulencia	28
9. La Leucocidina de Panton-Valentine como factor de virulencia de SARM-AC	33
10. Manifestaciones clínicas de las infecciones por <i>S. aureus</i> de inicio en la comunidad	35
10.1. Infecciones de piel y tejidos blandos	35
10.2. Infecciones invasivas	37
10.3. Complicaciones.....	47
10.4. Características de las infecciones por SA-LPV (+)	48
10.5. Infecciones por <i>S. aureus</i> de inicio en la comunidad en neonatos	49
11. Tratamiento de las infecciones por <i>S. aureus</i> de inicio en la comunidad.....	50
11.1. Consideraciones generales	51
11.2. Antibióticos en pediatría para el tratamiento de las infecciones por SARM....	52
11.3. Tratamiento de las infecciones piel y tejidos blandos no complicadas	55
11.4. Infecciones invasivas profundas	59

11.5. Infecciones invasivas graves/amenazantes para la vida	60
11.6. Inmunoglobulinas intravenosas (IgIV)	61
11.7. Antibióticos inhibidores de la síntesis de proteínas	62
11.8. Infecciones en neonatos	63
11.9. Nuevos fármacos.....	64
12. Medidas de prevención.....	66
12.1. Higiene.....	66
12.2. Descolonización.....	66
II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	68
III. OBJETIVOS.....	69
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	70
1. Diseño del estudio	70
2. Población de estudio.....	70
3. Recogida de datos	71
4. Variables del estudio	71
4.1. Variables epidemiológicas.....	71
4.2. Variables clínicas	72
4.3. Variables microbiológicas	73
5. Definiciones.....	75
6. Análisis estadístico	76
V. RESULTADOS	78
1. Descripción de las características epidemiológicas de la población de estudio	79
2. Descripción de las características clínicas de las infecciones por <i>S. aureus</i> de inicio en la comunidad.....	84
2.1. Tipos de infecciones	84
2.2. Otros datos clínicos y analíticos	85
2.3. Tratamiento y evolución	86
3. Características microbiológicas de los aislados clínicos de <i>S. aureus</i>	88
3.1. Resistencia a meticilina y presencia de la LPV en los aislados de <i>S. aureus</i> procedentes de la comunidad.....	88

3.2. Asociación entre la resistencia a meticilina y presencia de LPV en los aislados de <i>S. aureus</i> procedentes de la comunidad	91
3.3. Perfiles de resistencia antibiótica.....	92
3.4. Características moleculares de los aislados clínicos de SARM.....	93
4. Descripción de las infecciones por SARM-LPV (+) de inicio en la comunidad.....	96
5. Características de las infecciones por SA-AH y SA-AC.....	98
5.1. Características de las infecciones por SARM-AH y SARM-AC	100
6. Características epidemiológicas de las infecciones por SARM y SARM de inicio en la comunidad.....	101
7. Características epidemiológicas de las infecciones por <i>S. aureus</i> LPV(+) y LPV(-) de inicio en la comunidad.....	104
8. Características clínicas de las infecciones por SA-AC. Papel de la resistencia a meticilina y LPV en la gravedad de las infecciones	107
8.1. Características clínicas de las infecciones por <i>S. aureus</i> asociado a la comunidad en función de la resistencia a meticilina	108
8.2. Características clínicas de las infecciones por SA-AC LPV(+) y SA-AC LPV(-)	109
9. Infecciones neonatales por <i>S. aureus</i> de inicio en la comunidad	113
VI. DISCUSIÓN	116
1. Epidemiología de las infecciones por <i>S. aureus</i> en la comunidad	116
1.1. SARM como causa de infecciones de inicio en la comunidad	117
1.2. SA LPV (+) como causa de infecciones de inicio en la comunidad.....	120
1.3. Infecciones de piel y tejidos blandos: prevalencia de SARM-AC y SA-AC LPV(+)	120
1.4. Factores de riesgo de infección por SARM-AC	121
1.5. Factores de riesgo de infección por <i>S. aureus</i> LPV (+).....	127
2. ¿Existen diferencias entre las infecciones por SA-AC y SA-AH?	128
2.1. ¿Existen diferencias entre las infecciones SARM-AC y SARM-AH?	129
3. Asociación entre la resistencia a meticilina y presencia de LPV en los <i>S. aureus</i> aislados en la comunidad	132
4. Papel de la resistencia a meticilina y LPV en la gravedad de las infecciones por <i>S. aureus</i> asociadas a la comunidad.....	134

4.1. ¿Son las infecciones por SARM-AC más graves que las producidas por SASM-AC?.....	134
4.2 ¿Cuál es el papel de la LPV en las infecciones por SA-AC?	137
5. Tratamiento de las infecciones por <i>S. aureus</i> en la comunidad.....	139
5.1. Infecciones de piel y tejidos blandos	139
5.2. Tratamiento de las infecciones invasivas.....	143
6. Infecciones neonatales por <i>S. aureus</i> de inicio en la comunidad	145
VII. LIMITACIONES.....	148
VIII. CONCLUSIONES.....	150
IX. COMUNICACIONES EN RELACIÓN CON LA TESIS.....	152
X. ANEXOS.....	153
Anexo 1. Hoja de recogida de datos	153
Anexo 2. Inmigración en España.....	155
XI. BIBLIOGRAFÍA.....	156

Índice de figuras

Figura 1. Colonias de <i>S. aureus</i>	1
Figura 2. Proteínas de unión a la penicilina y estructura de la pared de <i>S. aureus</i>	2
Figura 3. Emergencia de SARM-AC.....	6
Figura 4. Distribución mundial de los clones más importantes de SARM-AC.....	18
Figura 5. Colonización por <i>S. aureus</i> de las diferentes regiones anatómicas en adultos.	21
Figura 6. Comparación de la estructura de SCCmec tipo II y IV	28
Figura 7. Principales factores de virulencia de SARM-AC.....	29
Figura 8. Patogenia de la necrosis tisular producida por la LPV	30
Figura 9. Impétigo por SARM-AC.....	36
Figura 10. Imagen de RM: osteomielitis con absceso subperióstico por SARM-AC	39
Figura 11. Imagen de TAC torácico de neumonía necrotizante por SARM-AC	45
Figura 12. D-test positivo	74
Figura 13. Tasa anual de infecciones por <i>S. aureus</i> de inicio en la comunidad en las urgencias pediátricas del Hospital 12 de Octubre	78
Figura 14. Distribución mensual de las infecciones por <i>S. aureus</i> de inicio en la comunidad del 1 de Enero de 2007 al 31 de Diciembre del 2009	79
Figura 15. Procedencia a de las familias extranjeras por continentes	80
Figura 16. Lesiones cutáneas previas distintas a dermatitis atópica.....	82
Figura 17. Porcentaje de infecciones por <i>S. aureus</i> de inicio en la comunidad	82
Figura 18. Porcentaje de infecciones por SA-AH y SA-AC por años.....	83
Figura 19. Tasas anuales de infecciones por SA-AC y SA-AH en la urgencia pediátrica	83
Figura 20. Tipos de infecciones por <i>S. aureus</i> de inicio en la comunidad	84
Figura 21. Tratamiento antibiótico intravenoso de los pacientes que ingresaron	87
Figura 22. Tratamiento pautado en urgencias a los pacientes que no ingresaron	87
Figura 23. Tratamiento antibiótico oral ambulatorio pautado en urgencias.....	88
Figura 24. Tasas de infección por SASM y SARM en urgencias del H. 12 de Octubre	89
Figura 25. Porcentajes de infecciones por SARM y SA-LPV (+) por años	90
Figura 26. Características de epidemiología molecular de los aislados clínicos de SARM.....	95
Figura 27. Tipos se secuencia ST de los aislamientos de SARM-AC en relación con la procedencia de las familias	126
Figura 28. Extranjeros en España con certificado de registro o tarjeta de residencia. Proporción sobre la población total	155

Índice de tablas

Tabla 1. Distribución de infecciones por SARM en la comunidad en pediatría según el área geográfica, lugar de adquisición, resistencia a meticilina y LPV	10
Tabla 2. Infecciones por SARM-AC LPV (+) en España	12
Tabla 3. Factores de riesgo de SARM-AH.....	13
Tabla 4. Diferencias entre las infecciones SARM-AH y SARM-AC	16
Tabla 5. Factores de riesgo descritos de infección por SARM-AC.....	24
Tabla 6. Características de los principales tipos de SCCmec.....	27
Tabla 7. Infecciones invasivas de por <i>S. aureus</i> de inicio en la comunidad en niños ...	38
Tabla 8. Características que sugieren infecciones por SA-LPV (+).....	49
Tabla 9. Posología y vía de administración de los antibióticos frente a SARM.....	54
Tabla 10. Tratamiento de las IPTB por <i>S. aureus</i> en función de su gravedad	55
Tabla 11. Indicaciones de tratamiento antibiótico en las IPTB.....	57
Tabla 12. Tratamiento de las infecciones invasivas profundas por <i>S. aureus</i>	59
Tabla 13. Tratamiento de infecciones invasivas graves por <i>S. aureus</i>	61
Tabla 14. Nuevos fármacos para el tratamiento de SARM	65
Tabla 15. País de nacimiento	80
Tabla 16. Tipos de infecciones por <i>S. aureus</i> de inicio en la comunidad	85
Tabla 17. Resultados analíticos	85
Tabla 18. Resistencia a meticilina y presencia de LPV en los aislados de <i>S. aureus</i>	90
Tabla 19. Resistencia a meticilina y presencia de LPV en los aislados de <i>S. aureus</i>	91
Tabla 20. Resistencias de <i>S. aureus</i> a los principales antibióticos	92
Tabla 21. Resistencias de los aislados SARM y SARM a los principales antibióticos..	93
Tabla 22. Resistencias de los aislados SA-AC y SA-AH a los principales antibióticos	93
Tabla 23. Características de los 14 casos de infecciones por SARM-LPV (+).....	97
Tabla 24. Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de las infecciones por SA-AC y SA-AH.....	98
Tabla 25. Tipos de infección por SA-AC y SA-AH.....	99
Tabla 26. Características de las infecciones por SARM-AH y SARM-AC	100
Tabla 27. Características epidemiológicas de las infecciones por SASM y SARM de inicio en la comunidad.....	101
Tabla 28. Infecciones SASM y SARM por grupos de edad.....	102
Tabla 29. Frecuencia de infecciones por SARM por nacionalidad de las familias	103

Tabla 30. Frecuencia de aislados SARM en las infecciones asociadas a la comunidad (AC) y asociadas al hospital (AH) por nacionalidad de las familias.....	104
Tabla 31. Características epidemiológicas de las infecciones por <i>S. aureus</i> LPV(+) y LPV (-) de inicio en la comunidad	104
Tabla 32. Infecciones por <i>S. aureus</i> LPV (+) y LPV (-) por grupos de edad.....	105
Tabla 33. Frecuencia de infecciones LPV (+) por país de nacimiento del niño.....	106
Tabla 34. Características clínicas de las infecciones por SASM-AC y SARM-AC.....	108
Tabla 35. Características clínicas de las infecciones asociadas a la comunidad por <i>S. aureus</i> LPV (+) y LPV (-)	110
Tabla 36. Análisis multivariante de la formación de abscesos en las infecciones por <i>S. aureus</i> asociadas a la comunidad.	111
Tabla 37. Elevación de PCR y presencia de fiebre en abscesos e infecciones superficiales en función de la presencia de la LPV	112
Tabla 38. Elevación de PCR y presencia de fiebre en las infecciones por <i>S. aureus</i> LPV (+) y LPV (-) comparando abscesos e infecciones superficiales	112
Tabla 39. Análisis multivariante de la presencia de fiebre en las infecciones por <i>S. aureus</i> asociadas a la comunidad	113
Tabla 40. Tipos de infecciones por <i>S.aureus</i> de inicio en la comunidad en neonatos .	114
Tabla 41. Resistencia a meticilina y presencia de LPV en los aislados de neonatos ...	114
Tabla 42. Características clínicas y microbiológicas de las infecciones neonatales por <i>S. aureus</i> en la comunidad comparadas con las infecciones no neonatales .	115

ABREVIATURAS

S. aureus: *Staphylococcus aureus*.

SASM: *S. aureus* sensible a meticilina.

SARM: *S. aureus* resistente a meticilina.

SA-AC: *S. aureus* asociado a la comunidad.

SA-AH: *S. aureus* asociado al hospital / sistema sanitario.

SASM-AC: *S. aureus* sensible a meticilina asociado a la comunidad.

SASM-AH: *S. aureus* sensible a meticilina asociado al hospital / sistema sanitario.

SARM-AC: *S. aureus* resistente a meticilina asociado a la comunidad.

SARM-AH: *S. aureus* resistente a meticilina asociado al hospital / sistema sanitario.

LPV: Leucocidina de Panton-Valentine.

LPV (+) / (-): Leucocidina de Panton-Valentine positivo / negativo.

SA LPV (+) / (-): *S. aureus* portador /no portador de los genes que codifican la LPV.

SCCmec: Cassette cromosómico estafilocócico (o “*Staphylococcus* Cassette Chromosome”).

PSM: modulinas solubles en fenol (o “Phenol soluble modulins”).

ACME: “Arginina Catabolic Mobile Element”.

PCR: Proteína C reactiva.

MLST ó ST: Multilocus Sequence Typing.

PFGE: Electroforesis en campo pulsado (o “Pulse Field Gel Electrophoresis”).

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

ADVP: Adictos a droga vía parenteral.

IPTB: Infecciones de piel y tejidos blandos.

TVP: Trombosis venosa profunda.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad.

S. pyogenes: *Streptococcus pyogenes*.

SGA: *Streptococcus pyogenes* o Estreptococo grupo A.

VRS: Virus Respiratorio Sincitial.

iv: Vía intravenosa.

vo: Vía oral.

RC: Resistencia a clindamicina.

TMP-SMZ: Trimetoprim-sulfametoxazol.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

IgIV: Inmunoglobulina intravenosa.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos (o ~~Food and Drug~~
Administration”).

CDC: Centros para el control y prevención de enfermedades (o ~~Centers for Disease~~
Control and Prevention”).

IDSA: Infectious Diseases Society of America.

HPA: Health Protection Agency.

AAP: Asociación Americana de Pediatría.

OR: Odds ratio.

RR: Riesgo relativo.

DE: Desviación estándar.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

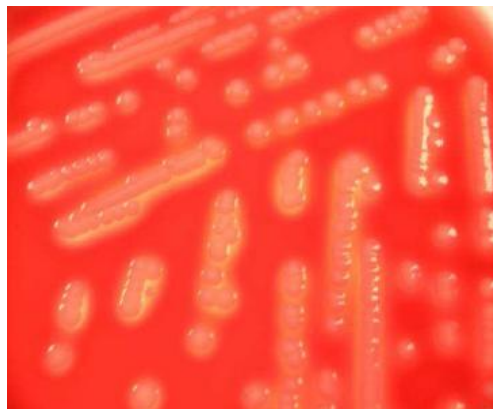
SNRCS: Centro Nacional Español de Referencia para los Estafilococos.

I. INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus es una de las bacterias que con más frecuencia causa infecciones en todas las edades. En niños, la tasa de infección por este patógeno es aproximadamente de 30 casos por cada 100.000 habitantes [1]. Coloniza la piel y/o fosas nasales de las personas sanas y produce una amplia gama de infecciones, desde las más leves como las infecciones superficiales de piel y tejidos blandos, hasta las más graves como neumonía o sepsis.

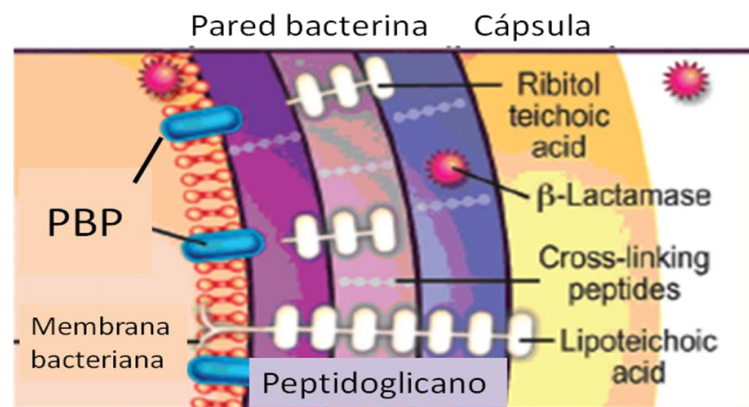
S. aureus pertenece al género *Staphylococcus*, de la familia Micrococcaceae. Es un coco gram positivo, no móvil, aerobio y anaerobio facultativos, no formador de esporas y generalmente sin capsula. El nombre del género fue designado por *Ognston* en 1883 y deriva del griego “*sthapyle*” (racimo de uvas) por la forma que adoptan las bacterias en las tinciones [2]. Es característica la pigmentación dorada de las colonias (*aureus*, en latín “oro”), debido a la producción de carotenoides durante su crecimiento (Figura 1). Crece bien en medios no selectivos, tolera altas concentraciones de ClNa, es coagulasa, DNAsa y catalasa positivo, y fermenta el manitol. Estas características permiten diferenciarle de otras especies de *Staphylococcus* [3].

Figura 1. Colonias de *S. aureus*



S. aureus es un patógeno con gran capacidad de adquirir diferentes mecanismos de resistencia a antibióticos, como se ha puesto de manifiesto a lo largo de la historia. En 1942, sólo un año después de la introducción de la penicilina en la práctica médica, *Rammelkamp*, comunica las primeras resistencias de *S. aureus* a esta prometedora droga [4]. Este microorganismo había desarrollado la capacidad de producir β -lactamasas, que descomponen el anillo β -lactámico de la penicilina e impiden su unión con las proteínas de unión a la penicilina (PBP). Las PBPs son enzimas localizadas en la membrana bacteriana que están implicadas en la síntesis del peptidoglicano de la pared celular (figura 2).

Figura 2. Proteínas de unión a la penicilina y estructura de la pared de *S. aureus*



Modificado de Gordon R. Clin Infect Dis 2008[5]

A finales de los años 40, más de la mitad de los *S. aureus* aislados en hospitales de Inglaterra y EEUU eran resistentes a penicilina. A partir de la década de los 50 comenzó a aumentar la tasa de resistencia a este antibiótico, hasta que finalmente perdió su utilidad para el tratamiento de las infecciones estafilocócicas.

La resistencia a penicilina condujo al desarrollo de penicilinas semisintéticas, como la meticilina, resistentes a la acción de las β -lactamasas de *S. aureus*, para las que este microorganismo también desarrollaría rápidamente mecanismos de resistencia.

S. aureus resistente a meticilina (SARM) produce PBPs de baja afinidad por los β -lactámicos denominadas PBP2' o PBP2a, que mantienen activa la síntesis de la pared bacteriana en presencia de estos antibióticos. Su producción está codificada por el gen *mecA*, como se describe posteriormente. Aunque la meticilina no se utiliza actualmente en la práctica médica, el acrónimo SARM (o MRSA en la literatura anglosajona) se ha continuado usando.

En un principio, las infecciones por SARM estaban confinadas al ámbito hospitalario, pero posteriormente aparecen en la comunidad, lo que despierta el interés de muchos investigadores y hace que este singular microorganismo se convierta en uno de los más importantes de los últimos años.

La emergencia de las infecciones por SARM fuera del ámbito hospitalario se ha notificado en diferentes países y áreas geográficas, y ha sido particularmente importante en la población pediátrica. Este nuevo patógeno, *S. aureus* resistente a meticilina asociado a la comunidad (SARM-AC), presenta unas características moleculares distintas que le diferencian de las cepas resistentes a meticilina asociadas a los cuidados sanitarios (SARM-AH), determinan ciertas peculiaridades en las infecciones que produce, y le han facilitado su rápida diseminación en la comunidad [6].

1. Historia y emergencia de SARM-AC

La meticilina, primera penicilina resistente a la hidrólisis de las β -lactamasas de *Staphylococcus*, se introdujo en la práctica clínica en 1960. Un año después, en 1961, se describe el primer caso de SARM en Inglaterra, en un aislado intrahospitalario [7], y en el 1964 se comunica el primer brote de infección nosocomial [8]. En los años siguientes, la prevalencia de SARM fue creciendo en la mayoría de áreas geográficas convirtiéndose en uno de los patógenos intrahospitalarios más graves en todo el mundo [9].

Los primeros casos de infección extrahospitalaria por SARM en adultos se comunicaron a principios de la década del ochenta en Detroit entre adictos a drogas intravenosas [10], y posteriormente, en internados en instituciones de cuidados prolongados y sujetos con enfermedades crónicas o en contacto frecuente con servicios sanitarios. A finales de los 80 se comunicaron los primeros casos en niños, todos ellos con contacto reciente con el sistema sanitario [11]. Estos casos, aunque aparecieron en la comunidad, se consideraron relacionados con la asistencia sanitaria o asociados al hospital (SARM-AH).

En 1993, en la región de Kimberley, en el Oeste de Australia, se comunicaron los primeros casos de SARM verdaderamente adquirido en la comunidad (SARM-AC) entre nativos de comunidades lejanas que no habían sido previamente hospitalizados [12]. Posteriormente, la caracterización molecular de estas cepas demostró la emergencia de un nuevo tipo de SARM, distinto a los aislados en los hospitales australianos hasta esa fecha, y que se conocerían como WA-MRSA-1 [13].

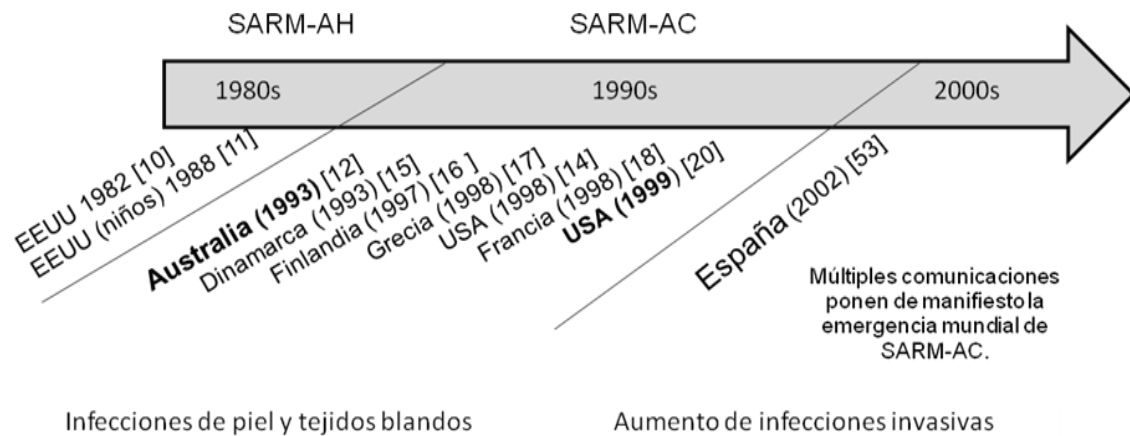
Entre 1988 y 1995 se describe en Chicago un aumento de infecciones por SARM-AC en niños sanos sin factores de riesgo conocidos. A diferencia de las

frecuentes bacteriemias producidas por SARM-AH, la mayoría de estas infecciones eran de piel y tejidos blandos (foliculitis, celulitis y abscesos) y estaban producidas por cepas con resistencia aislada a β -lactámicos [14]. Varios estudios retrospectivos han identificado casos aislados de SARM-AC en Europa desde finales de los años 90. [15,16,17,18]. El estudio molecular de las nuevas cepas aisladas objetivó la existencia de marcadores asociados a SARM-AC, como la presencia del cassette cromosómico estafilocócico tipo IV (SCCmec IV) y de los genes que codifican la Leucocidina de Pantón-Valentine (LPV), que los diferenciaba de los aislados SARM-AH [19].

En 1999 se comunican en Minnesota y Norte de Dakota cuatro casos de fallecimiento por infecciones por SARM-AC en niños sanos sin factores de riesgo conocido [20]. Este pequeño brote, producido por un clon relacionado con el australiano, y conocido después como Mild West clone (MW2) [21], alertó sobre la emergencia y gravedad del SARM-AC. A partir de entonces se produce una explosión en el número de publicaciones que notifican un incremento de las infecciones por SARM-AC en EEUU, especialmente en población pediátrica [22,23]. Posteriormente, la emergencia de este nuevo patógeno con características epidemiológicas, clínicas y moleculares diferentes a SARM-AH se produce a nivel mundial [24].

Actualmente, SARM-AC es un patógeno establecido en la comunidad en muchos lugares del mundo y constituye un importante problema de salud en EEUU, donde es la principal causa de infecciones de piel y tejidos blandos en la comunidad, se ha descrito un aumento de las infecciones invasivas por SARM-AC, y se ha convertido también, en un patógeno nosocomial importante [25].

Figura 3. Emergencia de SARM-AC



2. Epidemiología de las infecciones por *S. aureus* en la comunidad tras la emergencia de SARM-AC

La epidemiología de las infecciones por *S. aureus* en la comunidad está muy revisada, pero la mayoría de publicaciones están relacionadas con la emergencia de SARM-AC en EEUU, donde actualmente es responsable del 80% de las infecciones de piel y tejidos blandos en la comunidad [26]. La tasas publicadas de infección por SARM-AC en población pediátrica en este país oscilan entre 16 y 70 casos por 100 000 niños [27]. En algunas regiones como Tejas, SARM-AC es responsable del 75% de las infecciones estafilocócicas en la comunidad en niños [23], y un estudio reciente muestra el claro aumento de la prevalencia de SARM-AC en población pediátrica en los últimos años, del 31% en 1998 al 81% en 2007 [28].

Según datos de los CDC la incidencia de infecciones invasivas por SARM-AC en el 2007 fue del 7%. Esta incidencia es mayor que la combinada por neumococo, estreptococo del grupo A y meningococo. En el 2005 se estimaron 18.650 muertes por enfermedad invasiva por SARM-AC, comparable al número de muertes atribuidas a VIH/SIDA [29].

Además, se está convirtiendo en un importante patógeno nosocomial, siendo en algunas regiones responsable del 64% de los casos infección por SARM intrahospitalarios, lo que termina de ilustrar la magnitud del problema en este país [30].

En otras partes del mundo la epidemiología de SA-AC es menos conocida, y existen pocos estudios de estas infecciones en niños. Aunque se habla de una emergencia de SARM-AC a nivel mundial, la situación varía notablemente según las diferentes áreas geográficas. La prevalencia global de SARM-AC es baja (se cree que <0,5% de todos los SARM), pero en aumento [25]. A continuación se presenta un breve resumen de la situación mundial.

En **Oceanía**, la mayoría de las publicaciones proceden de **Australia**, donde la prevalencia de SARM-AC varía entre las diferentes ciudades del 2% al 10%, y se ha evidenciado un aumento global del 4,7 % en 2000 al 7,3 % en 2004 [31].

En **Latinoamérica**, los primeros casos publicados de SARM-AC fueron en Uruguay y Brasil en el 2003 [32,33], y desde entonces se han comunicado casos en muchas otras regiones [34,35]. En un reciente estudio multicéntrico prospectivo que recoge las infecciones por *S. aureus* de hospitales de Colombia, Ecuador, Perú, y Venezuela, la prevalencia de SARM en la comunidad fue del 47%, con variaciones geográficas (Perú: 62%, Colombia: 45%, Ecuador: 28%, Venezuela: 26%). La prevalencia global de SARM-AC fue del 27 %, con cifras que oscilan del 3,2% en Colombia, hasta el 74% en Ecuador [36]. En otros países como Panamá, la prevalencia de SARM-AC es del 8,2 % [37] y en Argentina del 68% [38]. No se han encontrado datos concretos en población pediátrica, excepto este último de Argentina.

En **Asia**, según un estudio realizado por la Red Asiática para la Vigilancia de Agentes Patógenos Resistentes (ANSORP), la prevalencia global de SARM-AC en este continente es del 25% [39]. La mayoría de las publicaciones son de Taiwán, donde las

infecciones por SARM-AC han aumentado desde el 2000, y se estima que el 45% de las infecciones pediátricas por SA-AC son por cepas resistentes [40]. Las cifras más altas son de **Japón**, donde la prevalencia de SARM-AC alcanza el 67%.

En África se han comunicado casos en diferentes países como Nigeria, Egipto, y principalmente Túnez. La prevalencia de SARM-AC más alta publicada es del 35% en Argelia [41].

En Europa, desde que se describen los primeros casos de infección por SARM-AC a finales de los 90s, la prevalencia ha ido en aumento, principalmente en los países del sur. También se han comunicado casos de infecciones invasivas, y en algunos países también se está convirtiendo en un problema intrahospitalario [42]. Sin embargo, actualmente la frecuencia de infecciones por SARM-AC continua siendo baja [43]. De acuerdo con los datos publicados por el Sistema de Vigilancia de Resistencia a los antimicrobianos Europeo (EARSS), conocido actualmente como *Red de Vigilancia Europea de Resistencia a los antimicrobianos* (EARSnet), la prevalencia global de SARM-AC en Europa es de 0.03% a 1,5% [44,45].

En un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo durante el mes de Junio del 2010, en colaboración con 16 centros de 10 países europeos (España, Inglaterra, Lituania, Alemania, Israel, Rumania, Chipre, Estonia, Italia y Georgia), la prevalencia de SARM-AC en población pediátrica atendida en urgencias fue del 12% [46].

Entre las infecciones por *S. aureus* en la comunidad, las prevalencias de SARM-AC publicadas varían según los diferentes países: Suiza 0.06%, Inglaterra < 1%, Irlanda < 2%, Dinamarca 2,8 %, Italia 6%, Austria 10%, Alemania 14%, Países bajos 15% y Francia 18%. En el oeste de Europa, se han descritos casos aislados de infecciones por SARM-AC en pacientes pediátricos, pero sigue siendo poco frecuente [47].

Grecia es el país europeo con tasas de resistencias en la comunidad más altas, que llegan al 30% [45]. Entre el 20 y el 40 % de las IPTB comunitarias tanto en adultos como en niños están producidas por SARM-AC [48,49], y es responsable del 55% de las infecciones asociadas al hospital [16]. En este país, SARM-AC se ha convertido en un importante patógeno, no solo comunitario, sino también intrahospitalario, y la situación comienza a ser preocupante por su paralelismo con lo ocurrido en EEUU.

3. Historia y epidemiología de SARM-AC en España

En España, los primeros casos de infección producida por de SARM-AH se produjeron en una unidad de neonatología de San Sebastián durante los años 1977-79 [50]. Entre los años 88-89 se convirtió en un importante patógeno nosocomial en hospitales de Madrid, Barcelona y Valencia [51], y posteriormente se generalizó la notificación de casos intrahospitalarios en el resto de comunidades [52].

En el 2006, nuestro grupo de trabajo comunicó la primera serie de casos de infecciones comunitarias por SARM, siete casos pediátricos recogidos entre el 2002 y 2005 en el Hospital 12 de Octubre de Madrid [53]. En el 2009 se publicaron los resultados de un estudio multicéntrico realizado durante el mes de junio del 2003, en el que se recogieron 370 infecciones por SARM, y se encontró una prevalencia de SARM-AC del 0.8% [54]. La primera detección de SARM-AC en el Centro Nacional Español de Referencia para los Estafilococos (SNRCS) fue en el 2004.

En los últimos años se han descrito otras series de casos e infecciones aisladas por SARM-AC desde diferentes áreas geográficas, principalmente de Madrid y Barcelona, que describen la emergencia de estas infecciones, especialmente en población pediátrica [55,56,57,58]. La mayoría de los casos publicados corresponden a infecciones de piel y tejidos blandos, pero también se han comunicado infecciones

invasivas graves como neumonías necrotizante, osteomielitis, fascitis necrotizante y meningitis [59,60,61,62].

Existen pocos datos de prevalencia de SARM-AC, y en su mayoría están referidos a la población pediátrica.

En un estudio prospectivo que realizamos en el 2007 en el servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital 12 de Octubre, se objetivó que el 13,2% de las infecciones de piel y tejidos blandos por *S. aureus* eran debidas a SARM-AC [63].

En el 2009, nuestro grupo coordinó un estudio multicéntrico en el que se recogieron todas las infecciones por *S. aureus* en niños atendidos en cuatro hospitales españoles de Madrid, Barcelona, Palma de Mallorca y La Coruña; y se objetivó una prevalencia de SARM-AC del 8,8 %. La distribución geográfica fue la siguiente: 9,5% en Madrid, 10,5% en Barcelona, 5,2% en Palma de Mallorca y 10% en La Coruña [64]. En la tabla 1 se presenta un resumen de los resultados.

Tabla 1. Distribución de infecciones por SARM en la comunidad en pediatría según el área geográfica, lugar de adquisición, resistencia a meticilina y LPV

	H.12 Octubre (Madrid) n=176	H.Vall d'Hebron (Barcelona) n=192	Hospital Son Dureta (Mallorca) n=139	CHUAC (A Coruña) n=18	Total n=525
Asociado a la comunidad					
SARM	9 (9,5%)	11 (10,5%)	14 (5,4%)	1(10%)	25/284 (8,8%)
LPV (-)	6 (67%)	8 (73%)	3 (75%)	0	17/25 (68%)
SASM	85(90,5%)	93 (95%)	71 (94,8)	9 (90%)	259/284 (91,2%)
LPV (+)	18 (21%)	17 (18,2%)	6 (8,3%)	0	41/259 (15,8)
Asociado al hospital					
SARM	5 (6%)	5 (6%)	12 (19%)	0	22/241 (9,1%)
LPV (+)	2 (40%)	1(20%)	2 (17%)	0	5/2 (22,7%)
SASM	77 (94%)	83 (94,4%)	51 (81%)	8 (100%)	219/241 (90,8%)
LPV (+)	2(2,5%)	8 (9,6%)	1 (1,9%)	0	11/219 (5%)

Fuente: Gómez C. Grupo de infección por SARM en Pediatría. SEIMC 2010 [64].

Estos datos muestran que la prevalencia de SARM-AC en España en población pediátrica varía según las diferentes áreas geográficas, y puede considerarse relativamente baja sobre todo si se compara con EEUU.

Los estudios de prevalencia de SARM-AC en adultos son escasos. Los datos más actuales publicados en el 2012 proceden de un estudio prospectivo realizado en población adulta en el 2010 en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario La Paz, en el norte de Madrid, que demuestra una prevalencia de SARM-AC del 22 % entre las IPTB y del 33% entre las infecciones por *S. aureus* [65]. Estas cifras son notablemente mayores que las obtenidas en estudios previos realizados en el mismo hospital, pero similares a otro estudio realizado en el ámbito de atención primaria en Castilla – La Mancha, que encuentra una prevalencia de SARM-AC del 35% [66]. En cualquier caso, estas cifras son mayores a las publicadas hasta el momento en población pediátrica.

Por otro lado, los aislamientos SARM-AC descritos en España predominan en población extranjera. Aunque se ha observado variabilidad en la procedencia geográfica de los aislados, la mayoría de los casos publicados son de familias de origen latinoamericano, principalmente ecuatorianas. Sin embargo, se ha descrito un aumento de casos en población autóctona en los últimos años, lo que puede sugerir una diseminación de estas cepas en nuestro país.

En la tabla 2 se recogen los principales datos de las series de infecciones por SARM-AC LPV (+) publicadas en España hasta el momento [67,68,69].

Tabla 2. Infecciones SARM-AC LPV (+) en España

	Periodo de estudio	Lugar (Hospital)	Casos N	Extranjeros n(%)	Países (nº de casos)	Tipo infección (nº de casos)	Genotipo MLST
<i>Series pediátricas</i>							
<i>Broseta A, et al</i> [53].	2002-2006	Madrid (H12O)	7	4 (57%)	Ecuador (4)	IPTB (6), osteomielitis (1)	ST8
<i>Dalaski M, et al</i> [63].	2007	Madrid (H12O)	6	4 (67%)	Ecuador(4)	IPTB	ST8
<i>Frik M, et al</i> [56].	2006-2009	Barcelona (Vall d'Hebron)	12	6 (50%)	Ecuador (4) Rumania (2)	IPTB (10) Invasivas (2)	-
<i>Series en adultos</i>							
<i>Manzur A, et al</i> [58].	2006	Barcelona (H Bellvitge)	13	9 (69%)	Ecuador (5) Colombia (1) Perú (1) Francia (1) Rumania (1)	IPTB (11) Invasivas (2)	ST8 y ST 5
<i>Casado-Verrier B, et al</i> [65].	2010	Madrid (HULP)	13	6 (61%)	Paraguay (2), Ecuador (3), Cuba (1) RD (1)	IPTB	-
<i>Cobos-Trigueros N, et al</i> [69].	2007-2009	Barcelona (H Clinic)	17	7(41%)	Brasil, Uruguay, Argentina, Cuba, EEUU, Ecuador	IPTB (16) Invasivas (1)	-
<i>Series pediátricas/adultos</i>							
<i>Cercenado E, et al</i> [55].	2004-2007	Madrid (HGM)	11	8 (72%)	Ecuador (7) Bolivia (1)	IPTB	ST8
<i>Espejo E, et al</i> [68].	2005-2009	Barcelona (H de Bellvitge)	19	8 (42%)	Ecuador (3) Uruguay (1),Cuba (1), RD (1), Italia (1)	IPTB 17 Invasivas (2)	ST8 (11/19)
<i>Rentero M, et al</i> [67].	2008-2009	Madrid (HULP)	20	11(65%)	-	IPTB Invasivas (3)	-

HULP: Hospital Universitario La Paz, HGM: Hospital Gregorio Marañón, H12O: Hospital 12 de Octubre. RD: República Dominicana.

4. Definiciones y clasificación de las infecciones por SARM en la comunidad

***S. aureus* resistente a meticilina (SARM):** cepas de *S. aureus* con concentración mínima inhibitoria (CMI) para oxacilina ≥ 4 mg/dl. Estas cepas son también resistentes a todos los β -lactámicos (excepto ceftobiprole).

Clásicamente, las infecciones por SARM en la comunidad se han clasificado como asociadas al hospital (SARM-AH) y asociadas a la comunidad (SARM-AC). Los criterios empleados para hacerlo han sido la presencia o no de factores de riesgo de infecciones por SARM-AH (tabla 3), y de ciertas características microbiológicas asociadas a SARM-AC: resistencia aislada a meticilina y otros β -lactámicos, tipo de SCCmec IV o V, y presencia de los genes que codifican la LPV. Así, se ha empleado el término SARM-AC para denominar las cepas resistentes a meticilina procedentes de pacientes sin factores de riesgo de SARM-AH, o con las características microbiológicas típicas de SARM-AC [70].

Tabla 3. Factores de riesgo de SARM-AH

Factores de riesgo de SARM-AH [26,71,72,73]
Presencia de algún dispositivo intravascular al inicio de la infección u sonda
Antecedente de infección o colonización por SARM-AH
Historia de cirugía, hospitalización, diálisis o residencia en algún centro sanitario en los 12 meses previos
Enfermedad de base que suponga contacto frecuente con el hospital (excluidas dermatitis atópica y asma)

De acuerdo con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), las infecciones por SARM se clasifican en función del lugar de inicio: hospital o comunidad [74]. Las definiciones actualmente mas admitidas son:

a) Infecciones por SARM de inicio en el hospital (nosocomiales): aquellos casos en los que se aísla SARM en el cultivo de un lugar habitualmente estéril obtenido 48 h después de ingreso en el hospital. Pueden estar asociados uno o más de los factores de riesgo de SARM-AH.

b) Infecciones por SARM de inicio en la comunidad asociadas al hospital (SARM-AH): aquellos casos en los que se aísla SARM en un paciente ambulatorio o durante las primeras 48 horas de ingreso, con signos y síntomas de infección, y con alguno de los siguientes factores de riesgo: presencia de algún dispositivo intravascular o sonda, antecedente de infección por SARM-AH, historia de cirugía, hospitalización o residencia en algún centro sanitario en los 12 meses previos.

c) Infecciones por SARM asociadas a la comunidad (SARM-AC): aquellos casos en los que se aísla SARM en un paciente ambulatorio o durante las primeras 48 horas de ingreso, con signos y síntomas de infección, y sin factores de riesgo para infección por SARM-AH.

En la literatura existe cierta confusión al utilizarse el término “adquirido” indistintamente para hacer referencia, tanto a las infecciones de inicio en la comunidad como a las asociadas a la comunidad. Se debe evitar su uso para denominar a estas últimas.

4.1. ¿Existen diferencias entre las infecciones por SARM-AC y SARM-AH?

Desde un principio, se han establecido diferencias epidemiológicas, clínicas y microbiológicas entre las infecciones por SARM-AH y SARM-AC. A continuación se presenta un resumen de las mismas, que se exponen de manera más extensa en otros apartados.

a) Diferencias epidemiológicas

Las infecciones por SARM-AC se dan principalmente niños y jóvenes sanos sin contacto con el sistema sanitario, mientras que las infecciones por SARM-AH se dan en enfermos, personas mayores en contacto con el hospital.

b) Diferencias clínicas

Las infecciones por SARM-AC más frecuentes son las infecciones de piel y tejidos blandos. Las producidas por SARM-AH son frecuentemente bacteriemias, infecciones de orina, infecciones de herida quirúrgica o asociadas a catéter.

c) Diferencias microbiológicas

Sensibilidad antibiótica: Las cepas SARM-AC suelen tener resistencia aislada a meticilina y a otros β -lactámicos, mientras que las cepas SARM-AH tienden a ser multirresistentes. Sin embargo, está aumentando la resistencia de SARM-AC a clindamicina, eritromicina, quinolonas, tetraciclinas y mupirocina; y actualmente ya se han descrito aislamientos de SARM-AC con resistencia a múltiples antibióticos[75]. SARM-AC presenta con frecuencia una proteína conocida como estreptogramina macrolido-lincosamina (MLS_B) que le hace resistente a macrólidos y, de forma inducida, a clindamicina.

Tipo de SCCmec. SARM-AC se ha caracterizado clásicamente por ser portador de los tipos de SCCmec IV y V. En muchas ocasiones, la determinación del tipo de SCCmec ha ayudado a determinar el origen comunitario de SARM, pero hay cepas SARM-AH que contienen estos tipos de cassette estafilocócico. Por ejemplo, en España la cepa hospitalaria predominante en adultos (ST125) es portadora del SCCmec tipo IV.

Presencia de LPV. Las cepas SARM-AC frecuentemente son portadoras de los genes que codifican la leucocidina de Panton-Valentine, pero hay clones SARM-AC LPV (-), y cada vez se describen mas infecciones por cepas sensibles a meticilina que son LPV (+).

Tabla 4. Diferencias entre las infecciones SARM-AH y SARM-AC

	SARM-AH	SARM-AC
Personas afectadas	Ancianos y enfermos.	Niños y jóvenes, sanos
Factores de riesgo	Presencia de algún dispositivo intravascular o sonda, cirugía, hospitalización o residencia en algún centro sanitario en los 12 meses previos.	Se han descritos algunos factores y colectivos de riesgo (ver punto 7)
Transmisión	Contacto con sistema sanitario. Diseminación limitada Rara transmisión familiar	No contacto con hospital. Fácil diseminación Transmisión intrafamiliar frecuente
Tipo de infección	Invasivas: bacteriemia, infecciones de orina, asociadas a catéter.	Piel y tejidos blandos. Neumonía necrotizante
Resistencia antibióticos	Múltiple	Aislada a β -lactámicos
Tipo de SCCmec	I-III	IV-V
Presencia de LPV	Rara	Frecuente

Actualmente, tanto cepas de SARM-AH como de SARM-AC circulan en la comunidad; se han descrito infecciones nosocomiales por SARM-AC; las infecciones invasivas producidas por SARM-AC están en aumento; cada vez se describen mas resistencias en cepas adquiridas en la comunidad; y se ha visto que la presencia de LPV

y del SCCmec tipo IV no son marcadores de SARM-AC. Esto ha hecho que ambos tipos de infecciones sean muchas veces indistinguibles.

5. Epidemiología molecular

5.1. Técnicas de tipificación molecular

La caracterización de la línea genética de SARM se realiza por técnicas de biología molecular. Mediante estos métodos se ha podido determinar el origen clonal de las cepas de SARM-AC, y ayudan a diferenciarlas de las cepas SARM-AH.

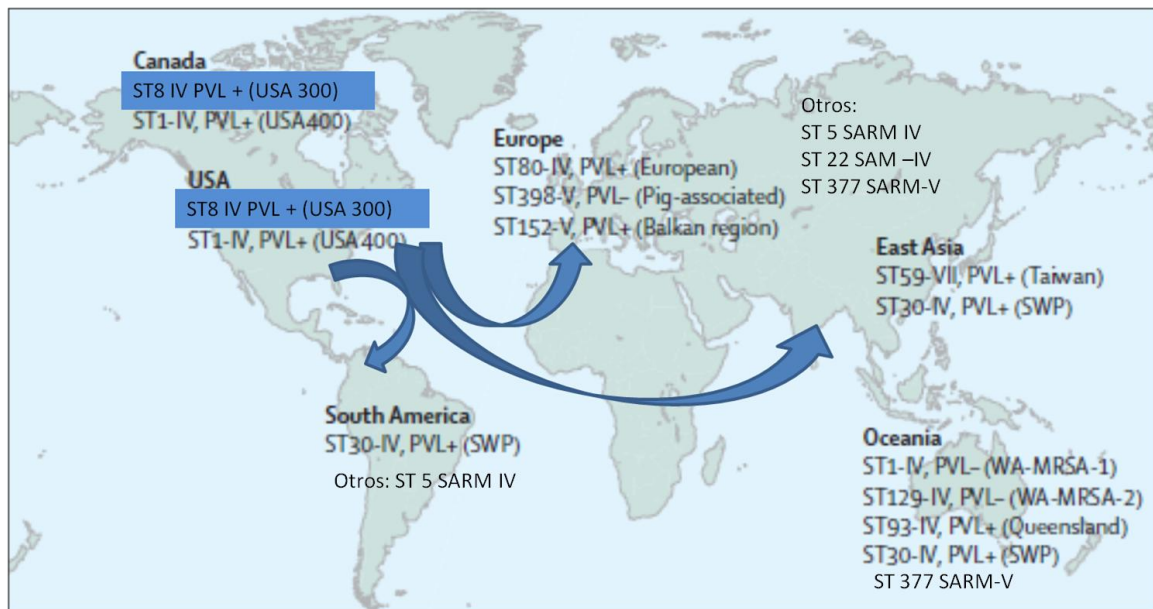
Las técnicas de tipificación molecular que más se han utilizado son: el estudio del ADN mediante electroforesis en campo pulsado (PFGE) o mediante secuenciación: *Multilocus sequence typing* (MLST); y el análisis del tipo de SCCmec. Otros estudios, como el análisis del polimorfismo de gen que codifica proteína A y del gen *agr* (*accessory gene regulador*) se están empezando a realizar. La nomenclatura empleada al denominar los diferentes clones o genotipos hace referencia a estas características. Por ejemplo, el clon USA300 corresponde a la secuencia ST8, es LPV (+), lleva el SCCmec tipo IV y el gen *agr* tipo I.

5.2. Distribución de los principales clones de SARM-AC en el mundo

Desde el punto de vista de la epidemiología molecular es importantes destacar que la mayoría de las infecciones por SARM-AC están causadas por un número limitado de clones, diferentes a los responsables de la infección hospitalaria. Es decir, que la diseminación de unas pocas cepas son las responsables del importante problema mundial [7]. Los 5 clones principales de SARM-AC LPV (+), responsables de la mayoría de las infecciones en todo el mundo son: **ST1, ST 30, ST80, ST 59 y ST8**. Hasta hace poco se creía que la distribución de estos clones era específico de cada

continente: ST1y ST8 en USA; ST 30 en Pacífico/Oceanía, ST 80 en Europa y ST 59 en Asia. Sin embargo, hoy en día estos clones están diseminados por todo el mundo. A este respecto se destaca la importancia de la inmigración y los viajes internacionales [76]. En la siguiente figura se refleja la distribución mundial de los principales clones de SARM-AC.

Figura 4. Distribución mundial de los clones más importantes de SARM-AC



Modificado de: Otter JA. Lancet Infect Dis 2010 [79].

En EEUU los clones denominados USA300 y USA 400, pertenecientes a las secuencias tipo ST8 y ST1 respectivamente, son los responsables de la mayoría de las infecciones por SARM-AC.

El clon USA400 LPV (+) ST1-IV, relacionado con el clon australiano WA-MRSA-1, emergió en Oeste Medio de EEUU, fue responsable de los casos iniciales [19,24], y el más frecuente hasta el 2001 [77].

El clon USA300 LPV (+) ST8-IV se describe desde el año 2000, es el más frecuente en EEUU y responsable de la situación actual en este país. Aunque este clon

está presente actualmente en los 5 continentes, el problema fuera de EEUU es mucho menor. La aparición de USA300 en una región se ha asociado con frecuencia al desplazamiento de las cepas endémicas locales [78].

En Europa existe una mayor heterogeneidad clonal que en EEUU, con variaciones geográficas. Una revisión publicada en el 2010 recoge los datos sobre la epidemiología molecular de SARM-AC en Europa hasta ese momento [79]. A continuación se presenta un resumen de la misma.

El aislamiento de USA300/ST8 se ha notificado en la mayoría de los países europeos y es clon más frecuente en algunos países como Italia y Austria. Sin embargo, el más frecuente en Europa es el ST80-IV LPV (+), conocido como “el clon Europeo”, con un patrón de resistencias característico: resistente a ácido fusídico, tetraciclinas, kanamicina y variable a ciprofloxacino. El origen de este clon parece estar en el mediterráneo, norte de África o en Oriente Medio, dado que los primeros casos se dieron en personas que habían viajado recientemente a estas zonas.

En Europa han aparecido también otros clones, entre los que destaca el ST152-V en la región de los Balcanes, el clon ST45 LPV (-) en Suiza y, con especial relevancia, el ST398 asociado al ganado porcino en los Países bajos y Dinamarca (figura 4).

En **España**, los datos de un estudio realizado por el SNRCS desde el 2004 al 2010 muestran que la mayoría de los aislados SARM-AC pertenecen al genotipo ST8-SCCmec IV LPV (+), y que a diferencia de lo que ocurre en otros países europeos, el clon ST80 no es frecuente en nuestro país [80]. El clon ST8 se ha asociado con inmigrantes de Sudamérica principalmente de Ecuador y Bolivia [57,58]. Con menor frecuencia se han detectado también otros clones como el ST5 y el ST398.

5.3. SARM ST398, ¿nuevo problema emergente?

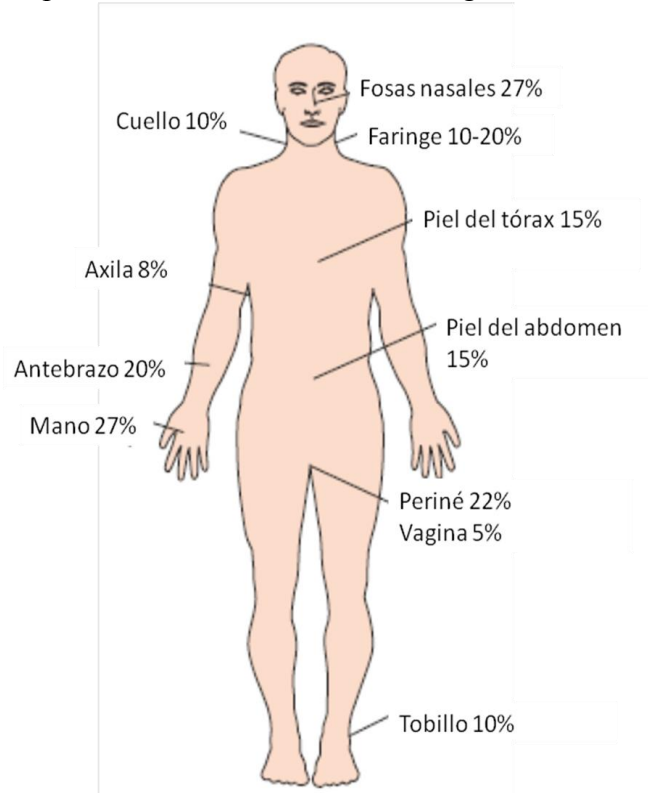
S. aureus resistente a meticilina ST398-V LPV (-) es un patógeno de creciente interés principalmente en Europa. Se ha aislado en cerdos de los Países Bajos y otros países europeos (Austria, Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Noruega, Polonia, Portugal, España, y Suiza) [81]. En 2003 se detecta por primera vez colonización por esta cepa en granjeros y veterinarios [82]. Posteriormente, varios estudios demuestran altas tasas de colonización nasal en personas en contacto con cerdos, y la posibilidad de producir infección principalmente de piel y tejidos blandos. [83,84]. En los Países Bajos y Dinamarca, con importante industria porcina, este clon es actualmente responsable de más del 20 % de las infecciones por SARM-AC. Se han descrito infecciones invasivas, casos intrahospitalarios, y también fuera de Europa. Se plantea, por tanto, la posibilidad de un nuevo problema emergente relacionado con SARM en la comunidad [85]. Por otro lado, la mayoría de los casos de contaminación alimentaria por SARM-AC descritos (carne y leche) han sido también por cepas ST398 [25].

6. Colonización y transmisión de *S. aureus*

6.1. Colonización

S. aureus es parte de la flora habitual del ser humano. Un 20% de la población está colonizada de forma permanente por *S. aureus* y hasta un 30% de forma intermitente [6,86]. Habitualmente coloniza la piel y superficies mucosas, siendo las fosas nasales la zona más habitual, pero es posible la colonización de otras zonas de piel sana como axilas, manos, ombligo (en niños), área perirrectal, áreas de piel lesionada o faringe (figura 5). En población pediátrica la tasa de colonización nasal es aproximadamente del 35 % [87]

Figura 5. Colonización por *S. aureus* de las diferentes regiones anatómicas en adultos



Modificado de: Wertheim HF et al. Lancet Infect Dis 2005 [86]

Varios estudios han destacado la frecuente colonización por SARM-AC de estos sitios anatómicos, especialmente la faringe [88,89,90], y dado que el estudio de portadores se realiza clásicamente en fosas nasales, se puede estar subestimando la frecuencia de colonización por SARM-AC [91]. La presencia de colonización aumenta el riesgo de infección, sin embargo la mayoría de las personas colonizadas no desarrollan infección. A pesar del aumento de infecciones por SARM-AC, la mayoría de las personas colonizadas por *S. aureus* lo son por cepas sensibles. Esto sugiere que SARM-AC produce infección en ausencia de colonización, lo que limita las posibilidades de prevención.

Las tasas de colonización por SARM en gente sana son bajas en la mayoría de los lugares, y algo mayores en caso de la presencia de algún factor de riesgo de SARM-AH.

Salgado et al. resume 10 estudios de colonización por SARM en la comunidad. De un total de 8350 pacientes demuestra una prevalencia del 1 al 3 %. Excluyendo a los que tenían algún factor de riesgo, la tasa de colonización por SARM fue sólo del 0,2% [92].

En EEUU las tasas de colonización por SARM en niños sanos durante 2003-2004 fueron del 1,5 %, el doble que en 2000-2001 [93]. En un estudio más reciente realizado entre el 2007 y 2009, el 18 % de los niños que acudían a guardería estaban colonizados por *S. aureus*, el 1,3% por SARM [94]. Sin embargo, se han descrito tasas de colonización por SARM en niños sanos que alcanzan el 30% en diferentes regiones [95,96].

Fuera de EEUU las tasas más altas se han encontrado en Australia (42%), México y Taiwan (10%) [2]. En **Europa** la tasas de portadores nasales de SARM publicadas en diferentes países son bajas <1% [97,98].

En **España**, los pocos trabajos que existen muestran también que las tasas de colonización por *S. aureus* son bajas y la mayoría por cepas sensibles [99]. En un trabajo realizado por nuestro grupo en el Servicio de Urgencias del Hospital 12 de Octubre, en el que se recogieron 191 muestras nasales de niños, se detectó que el 17% de los niños eran portadores de *S. aureus*, ninguno fue SARM [100].

6.2. Transmisión

S. aureus se transmite principalmente por contacto piel con piel con una persona colonizada o infectada, con objetos contaminados o inhalación de las gotitas de aerosol nasal de los portadores crónicos. A través de una solución de continuidad en piel o mucosas puede extenderse a los tejidos subyacentes y pasar a la sangre, causando infección. Este riesgo aumenta en presencia de algún cuerpo extraño [5].

La facilidad de transmisión de SARM-AC parece ser mayor que la de otros *S. aureus*, siendo más frecuente el contagio y las infecciones recurrentes [101].

7. Factores de riesgo de SARM-AC

La historia de colonización o infección por SARM-AC, y el contacto con una persona colonizada o infectada, son los principales factores de riesgo de adquisición de SARM-AC. Actualmente han aumentado los casos publicados de infecciones por SARM-AC de transmisión intrafamiliar en los diferentes países, entre ellos España. [102,103,104].

En EEUU se han descrito brotes en ciertos colectivos que se consideran poblaciones de riesgo: niños menores de 2 años (guarderías), equipos deportivos (principalmente deportes de contacto), militares, prisioneros, ADVP, homosexuales (con prácticas de riesgo) y tatuados. También se ha descrito alta incidencia de infecciones por SARM-AC en aborígenes australianos, islas del Pacífico, indios americanos y nativos de Alaska [105-114].

En Europa, el viajar a países con alta prevalencia de SARM-AC es un factor de riesgo claramente definido [43, 45]. Recientemente se ha propuesto a los veterinarios y ganaderos como grupos de riesgo ante la posibilidad de transmisión de SARM desde animales como el caballo, pollo, y especialmente los cerdos. Se han descrito también casos aislados asociados a animales domésticos (perros y gatos), sin embargo, su papel como reservorio no está claro [115,116].

Se han descrito otros factores de riesgo de SARM-AC, que se recogen en la tabla 5, pero es importante destacar que la mayoría de las infecciones por SARM-AC se dan en personas sin ninguno de los factores de riesgo mencionados.

Los CDCs han establecido **5 factores de riesgo de transmisión de SARM-AC** (5 ~~–~~Es’’: lesión cutánea (~~–~~Compromised skin integrity’’: objetos contaminados (~~–~~Contaminated items’’: suciedad (~~–~~Lack of Cleanliness’’: contacto piel con piel frecuente (~~–~~frequent skin to skin Contact’’) y hacinamiento (~~–~~Crowded living conditions’’) [67].

Estos factores son frecuentes en las comunidades en las que se han descrito brotes. El uso de antimicrobianos se ha propuesto como sexta ~~–~~’’ (~~–~~Capsulas’’:). Un estudio reciente muestra que el uso de antibióticos en los 6 meses previos a la infección se asocia significativamente con mayor riesgo de infección por SARM-AC [117].

La población pediátrica es un grupo de especial riesgo, y no es casualidad que muchas de publicaciones de las infecciones por SARM-AC sean en niños, dado que en esta población se dan muchas de las circunstancias anteriormente expuestas que favorecen el desarrollo de estas infecciones.

Tabla 5. Factores de riesgo descritos de infección por SARM-AC

Factores de riesgo descritos de infección por SARM-AC	
Historia de colonización/ infección por SARM –AC	
Contacto con persona colonizada /infectada por SARM-AC	
Antibiótico en últimos 6 meses	
Viaje a país con alta prevalencia SARM-AC	
Neonatos con infección materna concurrente	
Infección viral /gripe precedente a neumonía	
Infección piel y tejidos blandos concurrente a infección invasiva	
Pertenecer a un colectivos de riesgo:	
Niños menores de 2 años	Homosexuales (prácticas de riesgo)
Personal militar	Equipos deportivos (deportes de contacto)
Prisioneros	ADVP
Aborígenes australianos, islas del Pacífico, indios americanos y nativos de Alaska	
Veterinarios y ganaderos	

Los **factores de riesgo de infecciones por SA-LPV (+)** son los mismos que los descritos para SARM-AC, destacándose especialmente el antecedente de contacto con personas con infecciones cutáneas [118,119].

8. Características genéticas y factores de virulencia de SARM-AC

S. aureus es uno de los patógenos con mayor capacidad de adaptación a diferentes ambientes. La gran capacidad de desarrollo de mecanismos de resistencia a antibióticos y de adquisición de diferentes factores de virulencia determinan el éxito de este microorganismo.

A continuación se presenta un resumen de las principales características de *S. aureus*, especialmente de SARM-AC, cuya virulencia y facilidad de transmisión no son bien comprendidas.

8.1. Características genéticas

El genoma de *S. aureus* es circular con diferentes elementos genéticos móviles: plásmidos, secuencias de inserción, trasposones e islotes genómicos (cassetes cromosómicos, prófagos e islas de patogenicidad). Los genes que determinan la resistencia y virulencia de *S. aureus* se encuentran, tanto en el núcleo del genoma, como en los elementos genéticos móviles que permiten su transmisión entre diferentes bacterias. Actualmente se ha secuenciado el genoma de 31 cepas *S. aureus*, estando otros 89 proyectos de secuenciación en marcha.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=bioproject&cmd=showDetailView&TermToSearch=37915>, consultado 2/03/2012).

Entre los genomas secuenciados están los de los dos clones de SARM-AC predominantes en EEUU, el USA300 y USA400, cuyo análisis ha demostrado que existen genes que codifican factores de virulencia que no se habían encontrado en los genomas de *S. aureus* secuenciados previamente.

Ambas cepas tiene 2 elementos genéticos móviles en común: el profago que contiene los genes que codifican la LPV (ver factores de virulencia) y el SCCmec tipo IV [120,121]. Estas dos características moleculares se han utilizado clasificar las infecciones por *S. aureus* asociadas a la comunidad.

8.1.1. Determinantes genéticos de resistencia a meticilina

La resistencia a la meticilina está determinada por la adquisición del gen *mecA*, que codifica la proteína ligadora de penicilina con baja afinidad por los β -lactámicos (PBP2a o PBP2'). El gen *mecA* está situado en el elemento genético móvil denominado *cassette cromosómico estafilocócico* (SCCmec) y se piensa que procede de los estafilococos coagulasa negativos, aunque el origen no está del todo claro [5,9]. Las proteínas MecI y MecR1, productos de los genes *mecI* y *mecR1*, respectivamente, controlan la activación del gen *mecA*. La exposición a β -lactámicos induce la síntesis de la proteína MecR1 que inactiva al *mecI*, permitiendo así la síntesis de PBP2a [122].

La expresión fenotípica de la resistencia a la meticilina es compleja, y varía según las condiciones del cultivo. Se diferencian dos tipos de cepas, unas con resistencia homogénea, o de alto nivel, y otras con resistencia heterogénea, en las que sólo una población minoritaria expresaría dicha cualidad, mientras que el resto tendrían bajos niveles de resistencia a meticilina.

Se han descrito otras modalidades de resistencia en las que no se demuestra la presencia del gen *mecA* ni de la PBP2a, como la denominada *“borderline”*, con niveles de resistencia a meticilina bajos por hiperproducción de β -lactamasas, y en cuyo mecanismo, están implicados otros genes. Estas cepas pueden responder al tratamiento con penicilinas semisintéticas [123].

8.2.2. Cassette cromosómico estafilocócico (SCCmec)

El SCCmec es un elemento genético móvil que contiene el complejo mec, formado por el gen *mecA*, los genes que regulan su transcripción (*mecR*) y secuencias de inserción (*IS431mec*). Además, SCCmec contiene genes que codifican las recombinasas responsables de su integración y excisión (*ccr*) [124]. En función de las diferentes combinaciones de este conjunto de genes se clasifican los tipos de SCCmec.

Hasta el momento, se han definido 9 tipos de SCCmec (I-VIII y V_T), que difieren en tamaño y composición, pero es posible que se describan más [25]. Las características de los 5 tipos más conocidos se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Características de los principales tipos de SCCmec

Tipo SCCmec	Fecha y lugar aislado	Tamaño (kb)	MDR	Origen	LPV
I	1961 UK	34	No	Hospital	Infrecuente
II	1982 Japón	53	Si	Hospital	Infrecuente
III	1985 Nueva Zelanda	67	Si	Hospital	Infrecuente
IV	Distribución mundial en los 90s	21-24	No	Comunidad	Frecuente
V	Inicio siglo XXI Australia y Asia	28	No	Comunidad	Desconocido

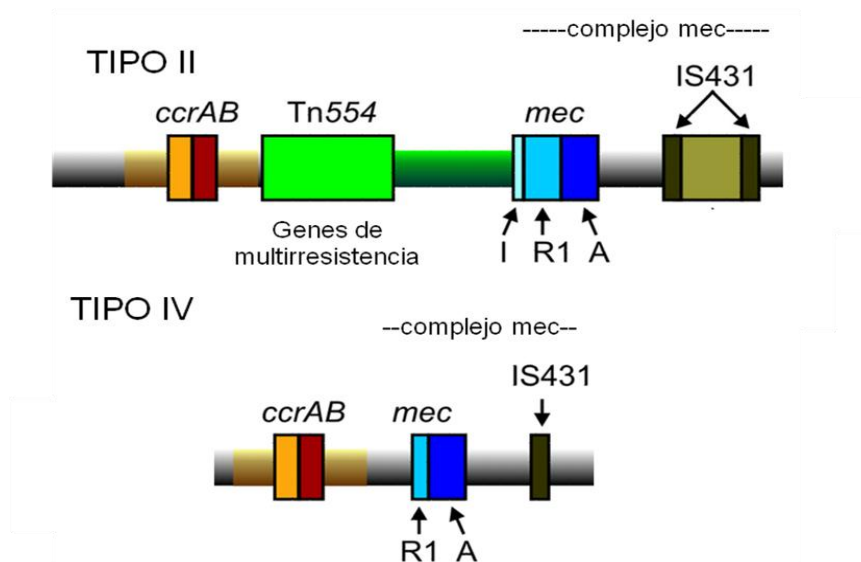
Modificado de: Deresinki S. CID 2005. MDR: multirresistencia [126].

En el 2009 el Grupo de Trabajo Internacional para la Clasificación de los elementos SCCmec (IWGCSCC) estableció una nueva forma de clasificación y nomenclatura de estos elementos, pero todavía es poco empleada [125].

La mayoría de los aislados SARM asociados a la comunidad poseen el SCCmec tipo IV, y de forma menos frecuente el tipo V. El tipo IV es pequeño, fácilmente transmisible, y no contiene genes de multirresistencia. Estas características permiten podrían tener un papel en la emergencia, mayor rapidez de replicación y supervivencia

de SARM-AC. El SCCmec tipo V es de tamaño similar, con pequeñas diferencias en su estructura y plasticidad. Es poco frecuente en aislados de EEUU y Europa. Las cepas de SARM-AH están asociadas a los tipos I-III, grandes, con poca movilidad, y contienen otros genes de multirresistencia antibiótica [126].

Figura 6. Comparación de la estructura de SCCmec tipo II y IV



Modificado de: Chambers HF. Nat Rev Microbiol 2009 [9].

8.2.3. Origen de SARM-AC

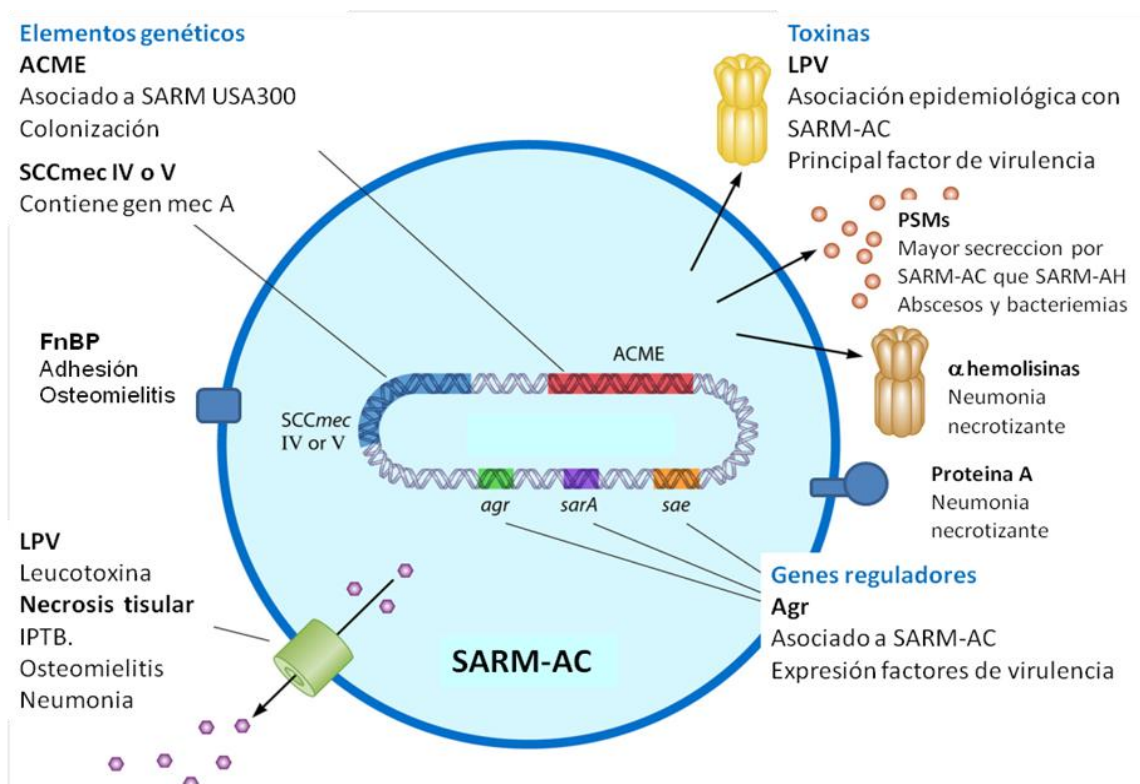
Actualmente se cree que SARM-AC tiene un origen clonal, por evolución de cepas sensibles a la meticilina en la comunidad, que incorporan en su genoma el SCCmec tipo IV o V. El 20% del genoma de SARM-AC es debido a la adquisición horizontal de elementos genéticos móviles, ausentes en las cepas SARM-AH [123,127].

8.3. Factores de virulencia

S. aureus es capaz de producir una amplia variedad de toxinas y factores de virulencia [23]. En relación con la emergencia de SARM-AC, el más importante es la Leucocidina de Pantón-Valentine (LPV). Se han estudiado muchos otros factores de virulencia, entre los que destacan las α - hemolisinas, las modulinas solubles en fenol

(PSMs), proteína A, proteínas de unión a la fibronectina (FnBP) y el elemento móvil ACME. Recientemente se está dando importancia a la diferente expresión de estos factores en la patogenia de las infecciones por SARM-AC.

Figura 7. Principales factores de virulencia de SARM-AC



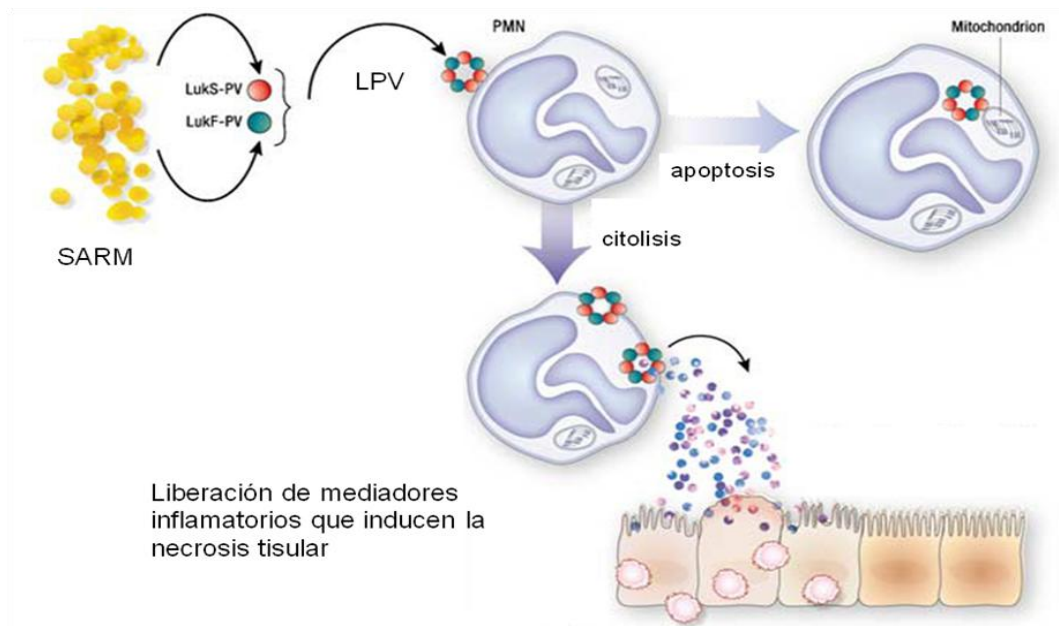
Modificado de: David MZ. Clin Microbiol Rev 2010 [25].

8.3.1. Leucocidina de Pantón-Valentine (LPV)

Esta toxina fue descrita por Pantón y Valentine en 1931 [128]. Está compuesta por dos proteínas, codificadas por los genes *luk SPV* y *luk FPV*, secretadas de forma independiente conocidas como S y F, que actúan de forma sinérgica. Su unión con las superficies celulares induce la formación de poros en leucocitos y eritrocitos, alterando su permeabilidad, induciendo la lisis osmótica, la activación celular y liberación de mediadores inflamatorios, con el consecuente daño tisular. Esta toxina se encuentra con más frecuencia en las cepas comunitarias, y parece tener un papel importante en la

patogénesis de las infecciones de piel y tejidos blandos, osteomielitis y neumonía contribuyendo a la necrosis tisular y formación de abscesos. A pesar de que se comprende el mecanismo molecular de la actividad de la LPV [129,130], la relevancia de esta toxina no está clara, principalmente porque existen otros factores implicados en la virulencia de *S. aureus*.

Figura 8. Patogenia de la necrosis tisular producida por la LPV



Modificado de: Boyle-Vavra S. Laboratory Investigation 2007[130].

8.3.2. Otros factores de virulencia

Estudios recientes realizados en modelos animales describen otros factores diferentes a la Leucocidina de Panton-Valentine que parecen tener un papel importante en la patogénesis de las infecciones por SARM-AC.

a) α -Hemolisinas

Las α -hemolisinas son toxinas producidas por un alto porcentaje de *S. aureus*, con diferente expresión entre las diferentes cepas. Inducen la formación de poros en la

membrana celular de gran variedad de células (no en neutrófilos) produciendo la lisis celular y liberación de citocinas inflamatorias.

Son principalmente dermonecróticas, y de acuerdo a modelos en ratones, parecen tener también un papel importante en la patogenia de la **neumonía necrotizante** [131,132].

b) α -Modulinas solubles en fenol (PSMs)

Las PSMs son péptidos recientemente descritos con actividad leucotóxica in vitro e in vivo, actividad proinflamatoria y quimiotáctica, que se han propuesto como factores más importantes que la LPV en la lisis de neutrófilos [120].

Las cepas de SARM-AH no producen PSMs o lo hacen en poca cantidad, sin embargo, SARM-AC sintetiza gran cantidad de las mismas. La diferente expresión de estas proteínas puede ser una de las causas que explique la mayor actividad lítica de SARM-AC. Se ha demostrado en modelos animales la importancia de las PSMs en la producción de abscesos y bacteriemias por SARM-AC [133].

c) Proteína A

Esta proteína impide la opsonización y fagocitosis de *S. aureus*, tiene un importante papel en inflamación pulmonar, y parece aumentar la actividad de las α -hemolisinas, aunque su importancia como factor de virulencia no está clara [134]

d) Proteínas de unión a fibronectina (FnBP)

Estas proteínas aumentan la capacidad de adhesión e invasión de *S. aureus*. Se han estudiado en el contexto de osteomielitis, y se han relacionado con mayor gravedad de estas infecciones [135].

e) ACME (*arginine catabolic mobile element*)

Es un segmento de DNA integrado en el SCCmec IV, aparentemente exclusivo de la cepa USA300. Sin embargo, se han encontrado elementos ACME-like en otras cepas SARM-AC y en asociación con otros tipos de SCCmec [136].

ACME contiene un grupo de genes que codifican la vía de desaminación de la arginina y al OPP-3, parte del sistema de transportadores celulares. Aunque existe controversia en relación al papel de ACME en la virulencia de SARM-AC parece facilitar la colonización y supervivencia de esta bacteria en la piel, y por tanto su diseminación [137].

8.3.3. Importancia de la regulación de genes

Estudios recientes indican que la base de la patogenicidad de SARM-AC no solo reside en la adquisición de nuevos factores de virulencia, sino también en las diferencias en su regulación [138,139].

Se han identificado varios genes moduladores, de los que destaca el “*agr*” (*accessory gene regulador*), que controla la expresión de hemolisinas, LPV y PMSs. La expresión del gen “*agr*” es diferente entre las cepas SARM-AC y SARM-AH. En concreto, en el clon USA300, se ha visto que la actividad reguladora de este gen determina la mayor expresión de ciertas toxinas, lo que puede explicar las diferencias en la virulencia de estas cepas [140].

Recientemente se ha planteado un posible papel regulador de LPV en la expresión de genes. De acuerdo a observaciones *in vitro* parece que regula, por mecanismo desconocido, la expresión de la proteína A, lo que podría ser clave en la inflamación y necrosis pulmonar causada por SARM-AC [120,134].

9. La Leucocidina de Panton-Valentine como factor de virulencia de SARM-AC

Existe una fuerte asociación epidemiológica entre la LPV y la aparición de infecciones por SARM-AC. La presencia de la toxina LPV es menos frecuente en los aislados SARM-AC, y muy rara en SARM-AH. Sin embargo los genes de la LPV se han detectado en la mayoría de los SARM-AC aislados en todo el mundo, y existen múltiples artículos que hablan de la asociación entre los brotes de infecciones por SARM-AC y la detección de esta toxina [19,78]. Aunque la mayoría de las publicaciones hacen referencia a las cepas USA300 y USA400, también se ha visto la mayor frecuencia de LPV en otras cepas de SARM-AC fuera de EEUU [71]. *Doufor et al*, en Francia, en un estudio de 593 cepas de *S. aureus* objetivó que esta toxina estaba ausente en las cepas SARM-AH pero se asoció con todas las cepas de SARM-AC [18].

Sin embargo, SARM-AC LPV (-) también causa infecciones de forma endémica (por ejemplo: las cepas ST1 en Australia y la mayoría de ST59 en EEUU son LPV negativas). Además, cada vez son más las publicaciones que hacen referencia a infecciones por SARM-AC LPV (+), principalmente en Europa [141]. Por todo esto, a pesar de la asociación epidemiológica descrita, actualmente no se considera la presencia de esta toxina como marcador de SARM-AC [142,143].

Por otro lado, aunque actualmente la Leucocidina de Panton-Valentine es considerada por muchos autores como el primer factor de virulencia de SARM-AC, existe controversia entre la evidencia clínica-epidemiológica y los resultados encontrados en los diferentes modelos experimentales.

Desde un principio, la presencia de esta toxina se ha relacionado con las infecciones de piel y tejidos blandos (abscesos y forúnculos) y con la neumonía

necrotizante [144,145], Posteriormente se describe también como marcador de severidad de las osteomielitis [135], y varios estudios in vitro han confirmado su papel en la patogenia de estas infecciones [146,147,148].

Sin embargo, existen otros datos experimentales que sugieren que la contribución de la LPV a la patogénesis de la infecciones por SARM-AC puede ser pequeña, quizás dependiente de otros factores de virulencia, o relacionado con algún componente de susceptibilidad del huésped, lo que indica que esta toxina podría ser marcador de cepas con potencial de causar infecciones graves, pero no ser el principal determinante de virulencia.

En estudios realizados en ratones, en los que se compara la virulencia de las cepas SARM-AC LPV (+) y LPV (-), no se encuentran diferencias en los modelos de sepsis, infección cutánea ni formación de abscesos. En estudios con conejos tampoco se objetivan diferencias en las infecciones pulmonares, esplénicas o hepáticas; y existen estudios que indican que esta toxina no es necesaria para la patogenia de la enfermedad pulmonar [149,150,151].

Es posible que estas controversias tengan que ver con los diferentes modelos animales utilizados, cuyos neutrófilos poseen mayor resistencia a la actividad citolítica que los humanos, pero no se ha demostrado que las cepas SARM-AC LPV (+) tengan mayor capacidad de lisis en neutrofilos humanos que las negativas [149]. Por otro lado, los genes de la LPV puede expresarse en diferentes grados, pero la cantidad de leucocidina tampoco se ha correlacionado con la severidad de la infección in vitro [150]; y existe un estudio que ha demostrado que los anticuerpos anti LPV no protegen a los niños de las infecciones de piel y tejidos blandos por SARM-AC [152].

10. Manifestaciones clínicas de las infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad

"Micrococcus, que cuando está limitado en su alcance y actividad causa inflamación supurativa, y cuando más extensa e intensa es su acción sobre el sistema humano produce las formas más virulentas de septicemia y piemia"

Alexander Ognston, 1881[153]

Staphylococcus aureus es una de las bacterias que más frecuentemente causa infecciones en los humanos. Hace más de un siglo que *Ogston* describió por primera vez la enfermedad estafilocócica y el papel de este patógeno en la producción de abscesos y sepsis [2]. Actualmente, continúa siendo un importante patógeno en todo el mundo.

A continuación se revisa el espectro clínico de las infecciones por SA-AC con especial atención en las infecciones causadas por cepas resistentes, y en la posible influencia de la LPV en la gravedad de la infección.

10.1. Infecciones de piel y tejidos blandos

Las infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) son las infecciones más frecuentes producidas por *S. aureus*. Es responsable de más del 70% de las IPTB en niños, que suponen una quinta parte de las consultas a urgencias pediátricas, siendo la causa más común de: impétigo, foliculitis, forunculosis, celulitis, paroniquia e infección de heridas [87]. La severidad de estas infecciones es variable, desde infecciones superficiales leves que en muchos casos no se detectan, hasta infecciones profundas o complicadas que ponen en peligro la vida [154]. Estas últimas se comentan en el apartado de infecciones invasivas.

SARM-AC está plenamente establecido como agente causal de las IPTB en la comunidad [155]. En varias series de niños suponen el 90-96% de las infecciones por este germen [23,156]. Los forúnculos y abscesos son las formas clínicas más frecuentes [23-27]. Sin embargo, su papel en la celulitis no supurada no está claro. Hay estudios recientes que sugieren que SARM –AC es una causa poco frecuente de estas celulitis [157].

Figura 9. Impétigo por SARM-AC



Es típica la presentación en forma de lesiones necróticas con eritema perilesional que se confunden con picaduras de araña [158]. Excepto por esta apariencia, la mayoría de los estudios no han encontrado características clínicas con capacidad de discriminación entre las infecciones SARM-AC y SASM-AC [159,160]. *Kaplan et al.*, en la serie más larga de infecciones por SA-AC en niños hasta el momento, encontró mayor frecuencia de ingresos en caso de IPTB producidas por SARM-AC (62 vs 53%, $p=0.002$), sin diferencias en la duración de la hospitalización [23]. En un estudio realizado en adultos se objetivó que la evolución después del alta es similar en ambos grupos [161], pero existen pequeños trabajos que sugieren que las recurrencias son más frecuentes en caso de infecciones por cepas resistentes [25].

Por otro lado, las IPTB son también las infecciones más frecuentes producidas por SA LPV (+), y publicaciones recientes ponen de manifiesto que no existen diferencias entre las causadas por cepas LPV (+) sensibles y resistentes a meticilina [162,163,164]. La mayoría de las infecciones por cepas LPV (+) son abscesos o infecciones supuradas, con marcados signos de inflamación.

En un estudio reciente en adultos se ha visto que los abscesos primarios (sin puerta de entrada), comparado con los secundarios, están causados principalmente por cepas LPV (+) (92,7% vs 12,5% $p < 0.001$), lo que sugiere que esta toxina puede jugar un papel relevante en la invasión de piel sana [165].

Desde un punto de vista práctico, con los datos publicados, se debe considerar la presencia de infecciones por SARM-AC o SASM LPV (+) si las lesiones se presentan como picaduras de araña, hay un historia de abscesos recurrentes, infección cutánea familiar o falta de respuesta a β -lactámicos.

10.2. Infecciones invasivas

Las infecciones invasivas por *S. aureus* de inicio en la comunidad, son mucho menos frecuentes que las IPTB, y la mayoría están causadas por cepas sensibles a la meticilina. Las características de las infecciones invasivas por SARM-AC son similares a las producidas por SASM-AC, y suponen entre el 5 y 10 % de las infecciones producidas por este germen.

Las infecciones invasivas por SA-AC se han clasificado recientemente como **infecciones profundas e infecciones invasivas graves**, estas últimas frecuentemente amenazantes para la vida.

Se han descrito complicaciones como la trombosis venosa profunda (TVP), el tromboembolismo pulmonar (TEP) y, de forma poco frecuente en niños, la endocarditis

[166]. Los diferentes cuadros clínicos descritos en población pediátrica se detallan en la tabla 7.

Tabla 7. Infecciones invasivas de por *S. aureus* de inicio en la comunidad en niños

Infecciones invasivas por <i>S. aureus</i> de inicio en la comunidad en niños
Profundas
Aparato locomotor: osteomielitis, artritis, miositis, piomiositis.
Cabeza y cuello: abscesos retrofaríngeos, otitis externa, otitis media, mastoiditis, absceso septal, celulitis orbitaria, endoftalmitis.
Otras: infección urinaria, absceso renal, hepático y esplénico, linfadenitis, mediastinitis, síndrome cólera-like
Graves/amenazantes para la vida
Fascitis necrotizante.
SNC: Absceso espinal, epidural. Meningitis.
Bacteriemia/ sepsis, púrpura fulminans, síndrome de Waterhouse Friederichen.
Infección pulmonar: neumonía necrotizante, neumonía con empiema, absceso pulmonar.

10.2.1. Infecciones invasivas profundas

a) Infecciones osteoarticulares

S. aureus es el agente causal de la mayoría de las infecciones osteoarticulares en niños, principalmente osteomielitis. La afectación articular es menos frecuente [167].

En los últimos años se ha descrito un aumento de la gravedad y complicaciones en las osteomielitis por *S. aureus* en la comunidad (osteomielitis crónica, trombosis venosa, y tromboembolismo pulmonar) en relación con la emergencia de SARM-AC.

La osteomielitis es la infección invasiva más frecuente producida por SARM-AC. En algunos lugares, como en Tejas, es responsable del 65% de estas infecciones en niños [23].

Figura 10. Imagen de RM: osteomielitis con absceso subperióstico por SARM-AC



Varios estudios han intentado determinar si existen diferencias significativas que apoyen la hipótesis de que las infecciones osteoarticulares por SARM –AC son más graves que las producidas por SARM-AC, sin objetivarse diferencias significativas en la mayoría de ellos [168]. Algunos autores han encontrado que los pacientes con osteomielitis por SARM-AC presentaron mayor grado y duración de la fiebre, mayor elevación de reactantes de fase aguda, duración de la bacteriemia y frecuencia de piomiositis asociada. También precisaron con más frecuencia drenaje de las lesiones y mayor duración del ingreso. Sin embargo, la presencia de los genes que codifican la LPV no se determinó en los aislados lo que limita la interpretación de los resultados [169].

Igualmente, existen estudios en niños que han intentado determinar el papel de la LPV en la gravedad de las osteomielitis por *S. aureus* en la comunidad. Los diferentes autores han objetivado que la presencia de los genes que codifican la LPV se asocia con mayor respuesta inflamatoria sistémica (leucocitosis, neutrofilia, elevación de PCR y VSG, grado de temperatura y días de fiebre), mayor severidad local de la infección (enfermedad multifocal, formación de abscesos subperiósticos e intraoseos y piomiositis asociada) y mayor frecuencia de complicaciones (trombosis venosa) [135,167,170].

b) Miositis y Piomiositis

La incidencia de miositis y piomiositis en niños sanos ha aumentado desde la emergencia de SARM-AC. Aunque hay casos publicados desde el año 1979, muchos de los pacientes tenían enfermedades subyacentes. *Parannaj et al* describe la mayor serie de miositis y piomiositis en niños, y encuentra que las infecciones por SARM o SA-AC LPV (+) se asociaron con mayor formación de abscesos y mayor necesidad de drenaje [171]. Estas infecciones se presentan frecuentemente asociadas a osteomielitis y artritis séptica, sobre todo en los casos producidos por SA LPV (+).

c) Infecciones de cabeza y cuello

En los últimos años se ha descrito un aumento de las adenitis, otitis externa, otitis media y sinusitis por SARM-AC [172,173]. Se han comunicado casos aislados de celulitis periorbitaria y abscesos septales nasales [174,175] y, recientemente se ha notificado un aumento de abscesos retrofaríngeos por SARM-AC.

Se ha visto que estos abscesos se complican con más frecuencia con mediastinitis, lo que puede estar en relación con la menor edad de los pacientes, cuya inmadurez del sistema inmune les hace más vulnerables. Se recomienda alto índice de sospecha de SARM especialmente en menores de 1 año [176,177].

d) Infecciones gastrointestinales

La enterocolitis por *S. aureus* es muy rara. Es más frecuente la intoxicación alimentaria, con vómitos y diarrea acuosa tras la ingesta de toxinas preformadas. Se ha publicado un caso de muerte por síndrome cólera-like causado por SARM-AC en una paciente coinfectado por el virus influenza [178].

10.2.2. Infecciones invasivas graves y amenazantes para la vida

Hace más de 30 años *Shuilman y Ayoub* describieron una serie de infecciones amenazantes para la vida producidas por SASM-AC en niños sanos, principalmente osteomielitis con sepsis y embolia pulmonar [179]. Las infecciones por SA-AC descritas como “amenazantes para la vida” en la literatura se manifiestan generalmente como sepsis con afectación pulmonar y frecuente evolución a fallo multiorgánico. En 1999 los CDC comunicaron 4 casos de sepsis y neumonía letales por SARM-AC en niños [20]. En el 2005, *Adem et al.* publicaron 3 casos de niños con infecciones letales por SA-AC (2 SARM y 1 SASM). Estos niños presentaban signos de shock y exantema petequeial -purpúrico con afectación multiorgánica. En la autopsia se demostró la existencia de hemorragia adrenal bilateral característica del síndrome Waterhouse-Friederichsen [180].

En los últimos años han aumentado las comunicaciones y revisiones sobre las infecciones graves por SA-AC que describen su alta mortalidad [181]. Aunque este aumento se ha producido de forma simultánea a la emergencia de SARM en la comunidad, la mayoría de los casos que se producen son por cepas sensibles. Estas infecciones son más frecuentes en varones, menores de 4 años y adolescentes [179,182] y existe con frecuencia una historia infección gripal, o infección cutánea estafilocócica previa en paciente o familiares [183,184].

La mayoría de los casos publicados son producidos por cepas portadores de LPV. En las series de *González et al.* y *Cunnington et al.*, todos los aislados procedentes de niños con infecciones invasivas graves por SA-AC, 14 y 11 respectivamente, fueron LPV (+) [181,185]. Sin embargo, el papel de LPV en la gravedad de estas infecciones es controvertido. Estudios recientes han objetivado que las infecciones invasivas LPV (+) presentan menor morbilidad y similar mortalidad que las LPV (-) [186].

Se consideran infecciones invasivas graves la fascitis necrotizante, las infecciones del SNC, infecciones pulmonares y todas aquellas que presenten signos de sépsis o alteración hemodinámica.

a) Fascitis necrotizante

La fascitis necrotizante es infrecuente en pediatría. En población pediátrica la mayoría de los casos han sido en neonatos y causadas por cepas sensibles a meticilina [187], aunque en los últimos años se han publicado varios casos por SARM-AC [60,188,189]. Los casos producidos por SARM-AC en adultos se han asociado con mayor gravedad [190,191].

b) Infecciones del sistema nervioso central

Las meningitis por *S. aureus* son poco frecuentes y normalmente existe el antecedente de traumatismo craneal o neurocirugía, aunque hay descritos casos aislados de meningitis como complicación de celulitis orbitaria [192]. Se han publicado varios casos de niños con abscesos epidurales espinales por SARM-AC en Tejas [23] y, casos raros, pero importantes, como un absceso epidural por SARM-AC con bacteriemia y múltiples abscesos pulmonares en una adolescente de 17 años con un "piercing" como foco de infección [193].

c) Bacteriemia y sepsis

La bacteriemia por *S. aureus* de inicio en la comunidad se presenta habitualmente en niños con factores de riesgo de infección asociada al hospital, sin embargo, en los últimos años la proporción de **bacteriemias** causadas por SARM-AC en niños sanos parece haber aumentado, frecuentemente asociada a osteomielitis y neumonía. En un estudio en Inglaterra se objetivó un aumento de casos de bacteriemia por SARM-AC en niños <15 años de 0.9% en 1990, a 13% in 2000 [194]. La duración

media de la bacteriemia es de 4 días (1-11) con una media de fiebre de 14 días y de negativización de hemocultivos tras el inicio de antibióticos de 6 días [185]. La bacteriemia persistente es frecuente, y sugiere la existencia de un foco no drenado como TVP o endocarditis, más que un fallo de los antibióticos empleados.

Los casos de sepsis por SA-AC también están en aumento. En las pruebas de laboratorio puede objetivarse: leucocitosis o leucopenia, siendo esta última de mal pronóstico; y con frecuencia plaquetopenia y coagulación vascular diseminada, elevación de reactantes de fase aguda, y datos variables de fallo renal o hepático.

Existen manifestaciones dermatológicas asociadas con la sepsis por *S. aureus*: exantema escarlatiniforme difuso, eritema multiforme, nódulos subcutáneos o exantema varicela-like, siendo el exantema petequiral o purpúrico el más típico. Se han comunicado varios casos de purpura fulminante por SA-AC, tanto por cepas sensibles como resistentes a meticilina, indistinguibles de los casos asociados a enfermedad invasiva por meningococo o neumococo.

En caso de shock séptico con historia de infección cutánea en el paciente o contactos, o aislamiento de *S. aureus* en los cultivos se debe sospechar la presencia de la LPV.

d) Infecciones pulmonares

S. aureus puede invadir el parénquima pulmonar desde la vía respiratoria (neumonía primaria), o vía hematógena (neumonía secundaria o embolia pulmonar). Las posibles presentaciones clínicas son: neumonía necrotizante, empiema, absceso pulmonar, infiltrados multilobares, neumatoceles y neumotórax [195].

Neumonía primaria adquirida en la comunidad

S. aureus es causa del 1-10% de las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC), aunque en los últimos años, parece estar aumentando su frecuencia en relación con la emergencia de SARM-AC [196]. Desde la primera notificación de neumonía por SARM-AC en niños en 1999, se han descrito múltiples casos en diferentes áreas geográficas, y actualmente la neumonía por SARM-AC supone el 14% de las infecciones invasivas producidas por este germen en EEUU [197,198]. En zonas con alta incidencia de IPTB por SARM-AC, como en Tejas, el 74% de las NAC en niños están producidas por SARM-AC y ha reemplazado al neumococo como causa más frecuente de empiema [199,200].

Las formas más frecuentes de presentación de las neumonías por SARM-AC son la neumonía con derrame, empiema y neumonía necrotizante [201]. La mayor tendencia producir infecciones complicadas es debido a la frecuente presencia de LPV (y alfa-hemolisinas) en estas cepas, que producen importante necrosis tisular, y explica que la incidencia de neumonías complicadas en niños en EEUU sea cada vez mayor.

Sin duda, el cuadro clínico que más interés ha producido dentro de las infecciones invasivas por SARM-AC ha sido a la **neumonía necrotizante**.

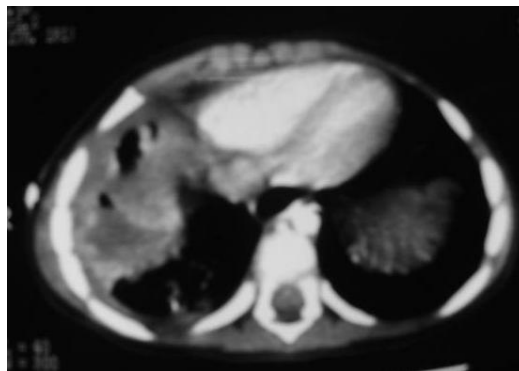
Los CDC dieron la alarma en 2006 tras varios casos de neumonías fatales en niños con gripe coinfectados por SARM-AC y definieron este nuevo síndrome estafilocócico [202,203]. La neumonía necrotizante por *S. aureus* es poco frecuente pero con una alta mortalidad (37-75%) y rápida evolución (tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la muerte de 5 días), lo que tiene especial importancia ya que afecta principalmente a niños y jóvenes previamente sanos.

La agresividad de esta neumonía se ha asociado con la presencia de los genes que codifican la LPV, aunque, como ya se ha comentado, varios modelos animales lo discuten. En 1999, *Lina et al.* describe por primera vez la asociación entre neumonía necrotizante por *S. aureus* y la presencia de LPV [144]. En 2002, *Gillet et al.* describe las características clínicas de la neumonía asociada a LPV, y en el 2007, los factores de mal pronóstico [145, 204].

La presentación típica es la de una neumonía grave en un niño o adulto joven previamente sano con síntomas gripales previos, tos, fiebre alta, taquipnea y taquicardia, con rápida progresión de las alteraciones radiográficas y deterioro clínico en las primeras 12-36 horas.

Ente el 25 y 30 % de los casos presentan infiltrados multilobares y cavitaciones en el estudio de imagen debido a necrosis del parénquima pulmonar [144].

Figura 11. Imagen de TAC torácico de neumonía necrotizante por SARM-AC [59]



La mayoría de los niños afectados presentan distress respiratorio y llegan a precisar ventilación mecánica. En contraste con otras neumonías bacterianas, en las que la leucocitosis es frecuente, la leucopenia ($< 3000/\mu\text{l}$) está presente en un porcentaje importante de los casos, y es uno de los factores de mal pronóstico, junto con la hemoptisis y el antecedente de infección viral.

Se han descrito casos aislados pediátricos tanto por SARM [59] como por SASM [205], y varias series que no encuentran diferencias entre las neumonías SARM LPV (+) y SASM LPV (+) [206,207], lo que demuestra que este síndrome estafilocócico está asociado a la presencia esta toxina, y no a las formas resistentes.

La neumonía necrotizante por *S. aureus* está típicamente asociada con infección viral previa, principalmente influenza (en pediatría también se han descrito coinfecciones por VRS). Estudios in vitro muestran que el daño producido por la infección viral en la vía respiratoria expone el colágeno y la laminina de la membrana de la base del epitelio respiratorio, por los que la LPV tiene gran afinidad [208].

Existen también estudios epidemiológicos en población pediátrica que describen esta asociación. En Atlanta entre el 2006 y 2007, el 11% de los niños infectados por gripe tenían neumonía por *S. aureus*, de los que el 71% eran SARM [183]. En Tejas, el 15% de los niños con NAC por *S. aureus* en el periodo 2001 a 2009 tenían coinfección viral, principalmente por influenza [199].

En 2009, en la última epidemia de gripe A (H1N1) se publicaron casos de neumonía por SARM y SA-LPV (+) asociados infecciones por influenza en varios continentes y países, entre ellos España [209,210]

En resumen, ante una neumonía grave durante la temporada de gripe o si existen síntomas gripales previos, especialmente si existe hemoptisis o leucopenia, se debe considerar la posibilidad de SARM-AC o SA-AC LPV (+). Asimismo, se debe pensar en ello si existe historia de infecciones de piel o tejidos blandos (forúnculos o abscesos). En este caso la gravedad de la neumonía parece ser menor.

Neumonía secundaria

La neumonía por diseminación hematógena se ve con frecuencia en pacientes con infección invasiva por SA-AC, principalmente en osteomielitis, y forma parte del síndrome séptico anteriormente descrito. La afectación pulmonar parece ser más frecuente en las infecciones por cepas resistentes, y la presencia de LPV se ha asociado con la existencia de alteraciones en las pruebas de imagen. Se ha descrito la triada clásica: osteomielitis, trombosis venosa y embolia séptica pulmonar [211], por lo que a todo niño con infección osteoarticular y dolor torácico o dificultad respiratoria se recomienda realizar radiografía de tórax y eco-doppler de miembros inferiores.

10.3. Complicaciones

10.3.1. Endocarditis

En niños, la endocarditis por *S. aureus* es poco frecuente, excepto en pacientes con patología cardíaca de base. Sin embargo, en adultos la incidencia es alta y presenta altas tasas de morbilidad y mortalidad [212]. A pesar del aumento de infecciones por SARM-AC no se ha notificado un incremento de las endocarditis como complicación de las infecciones invasivas en población pediátrica [166].

Existe controversia sobre la necesidad de realizar ecocardiografía de forma rutinaria en niños con aislamiento de *S. aureus* en el hemocultivo. Pero si hay acuerdo en que se debe realizar a todo niño con signos de sepsis por *S. aureus*, especialmente si la bacteriemia es persistente (> 4 días), existen signos clínicos de endocarditis, sospecha de embolia pulmonar o cardiopatía de base [213]. Se han descrito casos de endocarditis con disfunción ventricular, miocarditis y derrame pericárdico asociado [166].

10.3.2. Trombosis venosa profunda

La asociación entre trombosis venosa profunda (TVP) y osteomielitis en niños es conocida desde hace mucho tiempo [214]. El aumento de las infecciones invasivas profundas por SA-AC, en especial SARM-AC, ha llevado al aumento de publicaciones que ponen de manifiesto esta relación [215].

La TVP es más frecuente en niños mayores y en infecciones por SARM-AC o SA-LPV (+) [216,217]. La mayoría de los pacientes pediátricos de las series publicadas son adolescentes, sin historia familiar de trombosis ni trombofilia hereditaria, aunque se ha descrito la elevación transitoria de anticuerpos antifosfolípidos o descenso de la proteína C o S asociada [218].

10.4. Características de las infecciones por SA-LPV (+)

La presencia de la Leucocidina de Panton-Valentine está asociada con mayor severidad local de las infecciones de piel y tejidos blandos; mayor respuesta inflamatoria (fiebre y otras manifestaciones sistémicas) y complicaciones en las osteomielitis; y mayor mortalidad de las neumonías.

Actualmente, sin estar todavía bien establecido el papel de otros factores de virulencia, la gravedad de las infecciones por *S. aureus* en la comunidad y las características de las infecciones por SARM-AC parecen estar asociada a la presencia de esta toxina, independientemente de la resistencia a meticilina.

En la siguiente tabla se presenta un resumen de las características comentadas previamente que pueden orientar la presencia infecciones SA-LPV (+).

Tabla 8. Características que sugieren infecciones por SA-LPV (+)

IPTB	Osteoarticulares	Sépsis grave	Neumonía
Forunculosis o abscesos recurrentes	Asociación con: sépsis grave, TVP, piomiositis/miositis Afectación multifocal o abscesos metastásicos Infección localmente extensa Necesidad de intervención quirúrgica repetida	Asociación con: infecciones osteoarticulares, neumonía o purpura fulminante	Asociación con infecciones osteoarticulares sepsis grave TVP Infección viral precedente Hemoptisis Infiltrados multilobares y derrame pleural Leucopenia/neutropenia
Existencia de familiares o contactos con lesiones en piel			

Modificado de: Guidance on the diagnosis and management of PVL associated Staphylococcus aureus infections in England. 2nd edition 2008 UK: Health Protection Agency[227].

10.5. Infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad en neonatos

S. aureus es una causa importante de infecciones neonatales en la comunidad, que parecen estar en aumento, sin embargo existen pocos estudios en este grupo de edad. En los últimos años han aparecido publicaciones en relación con la emergencia de las infecciones por SARM –AC en neonatos, tanto en la comunidad como en el medio hospitalario. Se ha destacado la frecuente asociación con infección materna concurrente, especialmente en caso cepas resistentes.

El aumento de estas infecciones se ha notificado principalmente en EEUU, en áreas de alta prevalencia de SARM-AC. Las infecciones por SA-AC en neonatos fueron revisadas de forma retrospectiva por primera vez en un estudio realizado en Tejas entre Agosto de 2001 y marzo del 2005 (posteriormente ampliado hasta Julio 2006) en recién

nacidos a término y casi a término después del alta de maternidad [219]. En esta serie de 126 niños, el 70% eran varones, la edad media en el momento de la consulta fue de 7 a 12 días de vida, el 68% de los aislados eran resistentes a meticilina y el 56 % portadores de LPV (91,3% SARM). Como en otros grupos de edad, las IPTB fueron las más frecuentes (88%). Al comparar las infecciones SARM y SASM no se observaron diferencias epidemiológicas ni clínicas significativas excepto la mayor frecuencia de infección materna concurrente (21% vs 4%). En otras publicaciones se ha descrito mayor morbilidad neonatal asociada a las infecciones SARM-AC [220].

Se han descrito brotes de infecciones por SA-AC en neonatos, principalmente por SARM. La mayoría de ellos han sido en EEUU donde se ha convertido en un importante patógeno también en neonatos [221].

Sin embargo, fuera de EEUU, los brotes publicados han sido principalmente por SASM. En Italia, *Tinenelli et al* recogió 88 casos de infecciones neonatales por SA-AC durante el 2004 y 2005, principalmente pustulosis, todos ellos producidos por cepas sensibles a meticilina [163].

11. Tratamiento de las infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad

El tratamiento de las infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad depende del tipo y severidad de la infección, la prevalencia de SARM en la comunidad, y la sensibilidad antibiótica. Recientemente, también se considera la presencia de la LPV por la gravedad de las infecciones atribuida a esta toxina [222]. La emergencia de SARM-AC ha llevado al cambio de las políticas antibióticas en zonas de alta prevalencia, como en EEUU [223], y a la aparición de nuevas guías de tratamiento orientadas al manejo de las infecciones por estas nuevas cepas resistentes.

A continuación se presenta un resumen de las recomendaciones de las principales guías americanas e inglesas sobre el tratamiento de las infecciones por SARM-AC en pediatría [70,224,225,226]. Se han tenido en cuenta las consideraciones realizada por la UK Health Protection Agency (HPA) y el grupo francés de *Gillet et al.* en lo referente al tratamiento de las infecciones por SA-AC LPV (+) [227, 228]. Actualmente sólo existe una guía española, realizada en adultos, con recomendaciones sobre el manejo de las infecciones por SARM-AC [229].

11.1. Consideraciones generales

a) El drenaje es la medida terapéutica más importante en el tratamiento de las infecciones por *S. aureus* supuradas (abscesos), incluidos los producidas por SARM o SA-LPV (+).

b) Si la prevalencia de SARM en la comunidad es mayor del 10-15%, el tratamiento antibiótico empírico debe cubrir las formas resistentes a meticilina.

c) Las alternativas al tratamiento β -lactámico para cubrir SARM en pediatría son: clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol, linezolid, tetraciclinas y vancomicina. [230,231]. La elección depende de las tasas locales de resistencia a estos antibióticos.

d) En los últimos años ha aumentado el uso de la clindamicina en pediatría para el tratamiento de las infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad, dada su eficacia frente a cepas resistentes y portadoras de LPV [232]. Sin embargo, no se recomienda su empleo si las resistencias son mayores del 10%. Es importante valorar las tasas de resistencia a clindamicina, tanto constitutiva como inducible de SARM-AC, que varían de forma importante según las diferentes áreas geográficas, alcanzando en algunas regiones cifras del 93-98% [40,233]. Se han descrito fallos en el tratamiento

con clindamicina causados por cepas con resistencia inducible [233]. La identificación en el laboratorio de dicha resistencia se realiza mediante el D-test, y se debería aplicar a todos los aislamientos resistentes a eritromicina y sensibles a clindamicina [234].

e) En caso de infecciones graves, especialmente si se sospecha infección LPV(+), se debe considerar el uso de antibióticos que inhiban la síntesis de proteínas como la clindamicina o el linezolid.

f) En los últimos años se han desarrollado nuevas terapias como el uso de inmunoglobulinas en las infecciones invasivas, y han aparecido nuevos fármacos para el tratamiento de las infecciones por SARM.

11.2. Antibióticos en pediatría para el tratamiento de las infecciones por SARM

El **trimetoprim-sulfametoxazol** (TMP-SMZ), aunque no está aprobado por FDA para el tratamiento de infecciones por *S. aureus*, se considera uno de los fármacos de elección para el tratamiento de las IPTB de forma ambulatoria ya que el 95-100% de SARM-AC son sensibles in vitro [235]. Ha demostrado su eficacia en IPTB en niños pero hay pocos estudios que lo hayan evaluado para el tratamiento de infecciones invasivas, por lo que su uso no se aconseja en estos casos. Recientemente un estudio plantea la utilidad del TMP-SMZ en las osteomielitis en niños [236]. Se ha empleado en infecciones bacteriemia y endocarditis en adultos con buenos resultados [237]. No se debe emplear en menores de 2 meses por el riesgo de hiperbilirrubinemia.

Las **tetraciclinas** no están recomendadas en menores de 8 años por la posible afectación del crecimiento y decoloración del esmalte dental [238]. Están aprobadas por la FDA para el tratamiento de las IPTB por *S aureus*, pero faltan datos para su uso en infecciones invasivas.

La **clindamicina** ha mostrado su eficacia en IPTB, osteomielitis piomiositis, artritis, neumonía y bacteriemia por SARM-AC en niños [231] Está aprobado por FDA para el tratamiento de infecciones invasivas por *S. aureus*. Actualmente se ha generalizado su uso en pediatría en el tratamiento de las infecciones por SARM-AC.

Es bacteriostático, por lo que no se recomienda en monoterapia caso de bacteriemia o endocarditis. La tolerancia oral no es buena en niños y el efecto secundarios más frecuente es la diarrea [239].

El **linezolid** está aprobado por FDA en adultos y niños para el tratamiento de las IPTB por SARM-AC y neumonía nosocomial por SARM. En pediatría, además de su eficacia en el tratamiento de las IPTB [240], se ha mostrado eficaz en el tratamiento de infecciones osteoarticulares [241] y se ha descrito menor mortalidad en niños con infecciones graves por SARM-AC tratadas con linezolid [185]. Sin embargo, su alto coste limita su uso. Actualmente se considera una buena alternativa para el tratamiento de infecciones invasivas por *S. aureus* con la ventaja de su buena biodisponibilidad vía oral, lo que facilita el paso al tratamiento oral. Como efectos secundarios destaca la toxicidad medular por su gravedad y, la gastrointestinal por su frecuencia. También puede producir neuropatía periférica [242].

Estos dos últimos antibióticos, la clindamicina y el linezolid, inhiben la síntesis de proteínas. Su importancia en el tratamiento de las infecciones invasivas LPV (+) se describe en el apartado 11.7.

La **rifampicina** tiene actividad bactericida frente a *S. aureus*, con rápido desarrollo de resistencias, por lo que no debe ser utilizada en monoterapia. No se recomienda para el tratamiento de las IPTB. El papel como coadyuvante en tratamiento de infecciones por SARM no está completamente establecido [243]. Extendiendo las recomendaciones en adultos, el uso de rifampicina en pediatría se debe considerar solo

en caso de endocarditis de prótesis valvulares u ortopédicas e infecciones severas amenazantes para la vida [244].

La **vancomicina** ha sido el tratamiento intravenoso de elección en las infecciones por SARM debido a las escasas alternativas existentes por la multirresistencia de este microorganismo. Sin embargo, las cepas de SARM-AC suelen ser sensibles a más antibióticos, por lo que hay otras opciones terapéuticas para el tratamiento de las infecciones invasivas como el linezolid o la clindamicina. Actualmente la vancomicina continúa siendo el tratamiento de elección en infecciones invasivas graves por SARM en niños, excepto en neumonías, por su pobre difusión a través de la membrana alveolo-capilar [229]. La dosis de vancomicina recomendada en niños es de 15mg/dosis cada 6 horas para mantener niveles de 15-20 µg/ml, aunque se requieren más estudios [245,246]. La teicoplanina, más cara, es una alternativa que puede administrarse por vía intramuscular.

Tabla 9. Posología y vía de administración de los antibióticos frente a SARM

Antibiótico	Dosis
Clindamicina	10-20 mg/kg/dosis vo cada 8 h 25-40 mg/kg/día iv cada 8 h
TMP-SMZ	8-12 mg/kg/día (TMX) en cada 6 h iv o cada 12 h vo
Linezolid	< 12 años 10 mg/kg/dosis vo o iv cada 8 h >12años 12 mg/kg/dosis (máx 600 mg/kg/dosis)
Doxicilina	4mg/kg/día c/12horas 1 día, después 2 mg/kg/día (max 200mg)
Vancomicina	15 mg/kg/dosis iv cada 6 h
Teicoplanina	10mg/kg iv cada 12 horas
Rifampicina	5mg/kg/dosis vo iv cada 8 horas

11.3. Tratamiento de las infecciones piel y tejidos blandos no complicadas

Las infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) se han clasificado en infecciones no complicadas, que incluyen las infecciones leves y moderadas, e infecciones complicadas o graves como la fascitis necrotizante [247].

El tratamiento de estas últimas se comenta en el apartado de infecciones invasivas. No existen estudios controlados sobre el tratamiento más adecuado de las infecciones de piel y tejidos blandos con sospecha de SARM.

Las infecciones leves de la piel pueden abordarse de forma ambulatoria y el tratamiento tópico y/o drenaje suele ser suficiente. En las infecciones moderadas se debe añadir tratamiento antibiótico sistémico.

Tabla 10. Tratamiento de las IPTB por *S. aureus* en función de su gravedad

Clasificación de IPTB [231,247]		Ejemplo	Tratamiento
No complicadas			
Leves	Lesión superficial.	Absceso < 5cm Foliculitis Impétigo	Absceso/fluctuación: drenaje; No drenaje: antibiótico tópico
Moderadas	Lesión extensa. Fiebre.	Celulitis.	Valorar drenaje. Antibiótico vo
Complicadas o graves	Aspecto séptico, amenaza del miembro, repercusión hemodinámica, comorbilidad	Fascitis necrotizante	Valorar drenaje. Antibiótico iv

El manejo general de las IPTB no complicadas puede resumirse en:

a) **Incisión y drenaje.**

El principal tratamiento de toda infección purulenta o fluctuante es la incisión y drenaje [248], y se recomienda recoger muestra para cultivo de estas lesiones de forma rutinaria [70]. Hay autores que recomiendan intentar el drenaje también en las lesiones

induradas. En caso de forúnculos pequeños no susceptibles de drenaje, la aplicación de calor local puede ayudar [249].

Se ha demostrado en estudios realizados tanto en adultos como en población pediátrica, que el drenaje sin antibioterapia coadyuvante es un tratamiento efectivo en la mayoría de los abscesos por SA-AC. En un estudio prospectivo de 201 pacientes con IPTB, la falta de drenaje se asoció con mala respuesta a antibióticos [161]. En estudios observacionales se ha objetivado que la mayoría de los pacientes con abscesos que se drenan presentan altas tasas de curación a pesar de no ser tratados con antibióticos o hacerlo con un antibiótico para los que la cepa es resistente [26,250,251].

Actualmente la recomendación más extendida es que los abscesos pequeños (< 5 cm) en pacientes mayores de 2 años, sin signos de afectación sistémica ni inmunodepresión se pueden tratar con drenaje únicamente, sin ser necesario añadir tratamiento antibiótico.

b) Terapia antimicrobiana empírica

Tratamiento tópico: Para las infecciones leves (como impétigo) e infección de lesiones cutáneas (como eczemas o heridas), es suficiente administrar un antibiótico tópico como mupirocina 2% o ácido fusídico 3 veces al día durante 5-7 días. La elección depende de los patrones de sensibilidad de la zona y la posibilidad de SGA. La retapamulina 2 veces al día es una nueva alternativa, aunque no ha sido aprobada para las infecciones por SARM-AC.

Tratamiento sistémico: no se recomienda de forma rutinaria. Existe cierta controversia sobre si los antibióticos proporcionan algún beneficio. En dos ensayos clínicos con adultos y niños no se encontraron diferencias significativas en las tasas de curación cuando el trimetoprim-sulfametoxazol se comparó con placebo [252,253].

Sin embargo, se ha sugerido que los antibióticos pueden prevenir el desarrollo de nuevas lesiones a corto plazo, y dos estudios retrospectivos plantean que las tasas de curación mejoran si utiliza antibioterapia coadyuvante [254,255]. Las indicaciones actuales de tratamiento antibiótico sistémico de se recogen en la tabla 11.

Tabla 11. Indicaciones de tratamiento antibiótico en las IPTB

Indicaciones de tratamiento antibiótico en IPTB
Abscesos de > 5cm
Abscesos localizados en zonas de difícil drenaje (cara, manos o genitales)
Drenaje incompleto
Mala respuesta al tratamiento previo
Enfermedad crónica o inmunodepresión (excluida dermatitis atópica y asma)
Síntomas sistémicos (incluido fiebre)
Menores de 24 meses.
Celulitis.
Lesiones extensas.

La vía de administración de elección es la oral y la duración recomendada es de 5 a 7 días, y en caso de celulitis de 5 a 10 días [256]. La vía intravenosa se recomienda en caso de neonatos, dudas en el cumplimiento del tratamiento, infecciones de herida traumática o quirúrgica, celulitis facial o datos de IPTB grave: rápida progresión, impotencia funcional o repercusión hemodinámica. Los pacientes con inmunodepresión o enfermedad crónica se deben manejar siempre como niños con infección grave.

El tratamiento antibiótico empírico de elección en áreas donde la prevalencia de SARM-AC es < 10-15% siguen siendo los β -lactámicos, de elección el cefadroxilo (u otras cefalosporinas de 1º generación). Como alternativas: amoxicilina/clavulánico, o cloxacilina (mala biodisponibilidad oral). Si existe alergia o intolerancia se recomienda el uso de macrólidos (resistencias 25-30%) [222].

Si la prevalencia de SARM-AC es > 10-15%, las opciones más recomendados son la clindamicina o el TMP-SMZ, según las tasas de resistencia locales. En caso de

que se sospeche infección por SGA se debería evitar el TMX-SMZ. Las tetraciclinas puede ser una alternativa en niños mayores de 8 años y baja sospecha de SGA [257].

Autores como *Elliot et al.*, abogan por mantener los β -lactámicos como primera línea del tratamiento empírico en niños con IPTB no susceptible de drenaje incluso en áreas con > 15% de resistencia a meticilina, en base a los resultados encontrados en un estudio retrospectivo de casos y controles, en un área con alta prevalencia de SARM-AC, sobre la eficacia tratamiento antibiótico en IPTB en niños que no precisaban drenaje. Este autor objetivó un 5% de fallos del tratamiento, que la clindamicina en monoterapia no aportó beneficios frente a los β -lactámicos, y que el TMX-SMZ se asoció con un mayor riesgo de fallo de tratamiento [258]. Por otro lado, en un estudio prospectivo realizado en adultos con celulitis no exudativas se vio que el SGA fue responsable del 73% de los casos [259]. Estos hallazgos sugieren que SGA podría ser el agente causal más frecuente de las IPTB, y son varias las guías que destacan la importancia de cubrir tanto SGA como SAMS en infecciones no purulentas, especialmente en caso de celulitis [260].

c) Tratamiento dirigido

Si se asila SARM el tratamiento debería ser con clindamicina o TMX-SMZ. El linezolid no se debe utilizar de forma rutinaria en la IPTB no complicadas por su toxicidad y alto coste. En caso de infecciones por SA LPV (+) no hay indicación de cambiar el tratamiento.

11.4. Infecciones invasivas profundas

Dentro de este grupo la mayoría de las recomendaciones se refieren al tratamiento de las infecciones osteoarticulares.

a) **Desbridamiento y drenaje precoz.** En el caso de presencia de LPV es frecuente la necesidad de drenajes repetidos.

b) **Tratamiento antibiótico.** Todo paciente con infección invasiva debe ingresar para tratamiento antibiótico intravenoso inicial. Si existen factores de riesgo de SARM-AH se recomienda la vancomicina.

Si la prevalencia SARM –AC es menor del 10-15% el tratamiento empírico se debería iniciar con cloxacilina; si es mayor del 10-15% con clindamicina o linezolid. Si se sospecha infección por SA LPV (+), se debería utilizar una combinación de antibióticos parenterales en la que, al menos uno de ellos, tenga actividad contra la síntesis de proteínas, como la clindamicina o el linezolid. La combinación de cloxacilina y clindamicina se ha mostrado eficaz en el tratamiento de infecciones invasivas por cepas LPV (+), tanto SARM como SASM [261].

Tabla 12. Tratamiento de las infecciones invasivas profundas por *S. aureus*

Tratamiento de las infecciones invasivas profundas por <i>S.aureus</i> [222].		
Tratamiento empírico		
Prevalencia SARM <10-15% y RC <10%	Cloxacilina	
Prevalencia SARM-AC >10-15% y RC <10%	Cloxacilina + clindamicina	
Prevalencia SARM-AC >10-15% y RC >10%	Cloxacilina + linezolid	
Tratamiento dirigido		
	LPV (-)	LPV (+)
SASM-AC	Cloxacilina	Clindamicina
SARM-AC no RC	Clindamicina	Clindamicina
SARM-AC RC	Linezolid	Linezolid

RC: resistencia a clindamicina

11.5. Infecciones invasivas graves/amenazantes para la vida

Se engloban la fascitis necrotizante, infecciones del SNC, septicemia, endocarditis, neumonía necrotizante, y cualquier infección con afectación hemodinámica. Dada la gravedad de estas infecciones el tratamiento debe ser agresivo y de inicio precoz.

a) **Desbridamiento y drenaje.** Es importante realizar el desbridamiento y drenaje de las lesiones necróticas y abscesos, e identificar y eliminar todo potencial foco de infección. Desafortunadamente, en el caso de neumonía esto no es posible.

b) **Tratamiento empírico.** Se debe realizar con una combinación de fármacos intravenosos. Aunque algunos autores han recomendado la combinación de vancomicina, cloxacilina y gentamicina [248], de acuerdo a la evidencia actual y las recomendaciones de expertos, el tratamiento empírico se debe iniciar con una combinación de antibióticos: glicopéptido (vancomicina o teicoplanina) y un inhibidor de síntesis de proteínas (clindamicina o linezolid) [222,226].

- **Tratamiento empírico de la neumonía necrotizante**

Dada la gravedad de la neumonía necrotizante por *S. aureus* se recomienda: primero, la cobertura de SARM aunque las tasas de resistencia sean bajas, pero nunca usando la vancomicina en monoterapia por las razones comentadas previamente; segundo, el uso empírico de una cefalosporina de tercera generación, hasta excluir otras etiologías como el *S. pyogenes* o *S. pneumoniae*; y tercero, el uso de antibióticos inhibidores de la síntesis de proteínas, que han demostrado disminuir la mortalidad [230]. La eficacia del linezolid de forma aislada solo se ha demostrado en el tratamiento de la neumonía por SARM asociada en ventilador, pero no en la comunidad [262].

c) **Tratamiento dirigido.** En niños con infección invasiva por SASM la cloxacilina sigue siendo de elección. En adultos se ha demostrado que es claramente superior a la vancomicina en el tratamiento de neumonía o endocarditis por *S. aureus*. En caso de SARM-AC las alternativas son los glicopéptidos, la clindamicina, ó linezolid. Si se producen fallos en el tratamiento de las infecciones invasivas se pueden añadir antibióticos coadyuvantes como la rifampicina o gentamicina [248].

La alta mortalidad de estas infecciones ha llevado al el intento de nuevas terapias como el uso de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV). En los últimos años ha aumentado el uso de la circulación extracorpórea en estos niños pero con bajas tasas de supervivencia [263], y se han utilizado G-CSF en el tratamiento de la neumonía necrotizante, aunque el beneficio es desconocido [264].

Tabla 13. Tratamiento de infecciones invasivas graves por *S. aureus*

Tratamiento de infecciones invasivas graves por <i>S. aureus</i> [222]		
Tratamiento empírico		
Vancomicina + clindamicina+/-rifampicina +/-IGIV		
Tratamiento dirigido		
	LPV -	LPV +
SASM –AC	Cloxacilina	Cloxacilina + clindamicina +/-IGIV
SARM –AC	Clindamicina	Vancomicina + clindamicina+/- IGIV
SARM-AC R-C	linezolid	Vancomicina + linezolid +/-IGIV

11.6. Inmunoglobulinas intravenosas (IgIV)

Las inmunoglobulinas polivalentes bloquean los superantígenos y toxinas bacterianas [265]. Por este motivo, se ha justificado su empleo en septicemias graves, sin embargo su papel en el tratamiento de la enfermedad invasiva por SARM no está claro.

La IgIV neutraliza las exotoxinas estafilocócicas, incluyendo la LPV [266]. Los niños con enfermedad invasiva tienen concentraciones de anticuerpos más elevadas frente a la LPV que aquellos con infecciones de la piel y los tejidos blandos [267,268]. Pero no está claro si los anticuerpos contra esta toxina que aportan los preparados comerciales de IgIV ofrezcan beneficios adicionales. De hecho, un estudio sugiere que estos anticuerpos pueden ser perjudiciales al atenuar la respuesta inmune innata a la infección [269]. No existen estudios clínicos in vivo que demuestren la eficacia de la IgIV en el tratamiento de infecciones invasivas graves por *S. aureus*, solo casos aislados que muestran la mejoría de los pacientes tras su empleo en infecciones por cepas productoras de LPV [270,271,272,273]. En adultos el uso de IgIV en el shock séptico por SARM-AC no ha demostrado disminución de la mortalidad [274].

Teniendo en cuenta los datos disponibles, las IgIV no se recomiendan de forma rutinaria en el manejo de las infecciones severas por SARM-AC. Actualmente se recomiendan en niños con sepsis grave, y especialmente en caso de neumonía necrotizante. Se puede considerar su uso en caso de IPTB graves, como fascitis necrotizante, cuando no existe mejoría a pesar de un tratamiento adecuado [225,227, 228]. La dosis de 2g/kg de IgIV recomendada para el síndrome de shock tóxico estreptocócico puede ser aplicable a las infecciones por *S. aureus* LPV (+) Para los niños una dosis de 1g/kg puede ser preferible al reducir el riesgo de hiperviscosidad, que pueden repetirse después de 48 horas [227].

11.7. Antibióticos inhibidores de la síntesis de proteínas

Existe cierta controversia sobre la utilización de inhibidores de la síntesis de proteínas como tratamiento adyuvante de las infecciones invasivas por SARM-AC.

Las guías IDSA 2011 afirman que los datos son insuficientes para establecer una recomendación sobre su uso. Los datos in vitro sugieren que la clindamicina y linezolid inhiben la producción de la toxina LPV [275], y que el linezolid suprime la producción de hemolisinas y proteína A. Sin embargo, su uso en combinación con vancomicina ha mostrado un efecto antagónicos in vitro [276], y en un modelo de endocarditis de conejo parece ser más efectiva la vancomicina sola que asociada a linezolid [277]. Por otro lado, se ha objetivado que la producción de LPV aumenta en caso de no alcanzarse la CMI del antibiótico anti-estafilocócico en los tejidos, hecho frecuente en las infecciones por SA-AC LPV (+) por la necrosis asociada [266].

La mayoría de los datos clínicos existentes se limitan a casos de pacientes con shock tóxico estafilocócico o neumonía necrotizante [278]. Varios trabajos publicados recientemente demuestran que la utilización de un inhibidor de la síntesis de proteínas disminuye la mortalidad de la neumonía necrotizante por *S. aureus* adquirida en la comunidad [279,280]. *Micek et al*, describe mala evolución de adultos tratados con vancomicina con buena respuesta tras cambiar a linezolid o clindamicina [281].

Actualmente las guías inglesas recomiendan el uso de clindamicina y linezolid como tratamiento coadyuvante, no solo en neumonías severas por *S. aureus*, sino también en toda infecciones invasivas por *S. aureus* con sospecha de ser producidas por cepas productoras de LPV.

11.8. Infecciones en neonatos

Para el manejo de las infecciones por SA-AC en neonatos no hay guías consensuadas. En pustulosis localizadas el tratamiento tópico con mupirocina puede ser suficiente. En casos más extensos, preterminos o recién nacidos de bajo peso se recomienda el tratamiento intravenoso hasta excluir la existencia de bacteriemia [226].

Las recomendaciones de tratamiento de SARM se basan en las observaciones de *Fortunov et al*, que destaca la frecuente confección por gram negativos (44%) y la necesidad de descartar infección bacteriana grave en todo neonato con infección más extensa que la pustulosis localizada. [282]. El tratamiento empírico depende también de la prevalencia de SARM en la comunidad y, en caso de infección invasiva, debe completarse de forma parenteral. La pauta más aceptada en áreas con alta prevalencia es vancomicina, cloxacilina y gentamicina, siendo el linezolid una alternativa [283,284].

11.9. Nuevos fármacos

En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos frente a SARM, de los que existe poca experiencia todavía, especialmente en niños. Solo deben ser considerados como alternativa ante el fracaso o contraindicación de los tradicionales. La daptomicina, quinoprustina-dalfoprístina, y tigeciclina están comercializados en España, otros como la telavancina todavía no (tabla 14).

Se destaca la **daptomicina**, antibiótico con el que más estudios hay realizados en pediatría. Su uso puede estar justificado en niños con bacteriemia persistente (≥ 4 días) en ausencia de afectación pulmonar. En una revisión retrospectiva de las infecciones invasivas por SARM-AC en una institución pediátrica, tras añadir daptomicina se observó la negativización de cultivos en 6 de 7 pacientes con bacteriemia persistente [285]. La farmacocinética, eficacia y seguridad en niños todavía está en investigación. La dosis estándar de 4mg/kg se ha mostrado adecuada en adolescentes, y entre 2 y 6 años parecen seguras dosis de 8 a 10 mg/kg/día [286].

Tabla 14. Nuevos fármacos para el tratamiento de SARM

Nuevos fármacos para el tratamiento de SARM	
Daptomicina	<p>Aprobado por la FDA en > 16 años en IPTB complicadas, infecciones osteoarticulares, bacteriemias y endocarditis por gram-positivos [287] No debe ser coadministrado con vancomicina.</p> <p>Bactericida. Actividad frente a SARM resistente a vancomicina.</p> <p>En un ensayo clínico aleatorizado se ha mostrado tan eficaz y seguro como la cloxacilina y vancomicina en IPTB por SARM [288].</p> <p>Alcanza poca concentración en parénquima pulmonar, por lo que no debe ser utilizada en neumonías [289].</p> <p>Puede ocasionar debilidad muscular y elevación de CPK</p>
Tigeciclina	<p>Aprobada por la FDA en > 16 para IPTB complicadas.</p> <p>Derivado de las tetraciclinas, eficaz contra cepas resistentes a estas.</p> <p>Demostrada su eficacia respecto a la vancomicina [290].</p> <p>Bacteriostático</p>
Quinupristina-dalfopristina	<p>Aprobado por la FDA en > 16 años en IPTB complicadas.</p> <p>Eficaz en infecciones invasivas por gram positivos en pediatría [291].</p> <p>Sus importantes efectos secundarios (náuseas, hiperbilirrubinemia, artromialgias, anafilaxia) y necesidad de acceso venoso central limitan su uso.</p>
Telavancina	<p>Aprobado por FDA para el tratamiento de IPTB en adultos [292].</p> <p>Bactericida. Toxicidad renal</p>
En investigación	
Lisostafin, ceftobiprole y anticuerpos monoclonales anti a- hemolisina [293].	

12. Medidas de prevención

Las medidas de prevención de las infecciones por *S. aureus* en la comunidad se basan en la higiene y medidas de descolonización [70].

12.1. Higiene

En las personas con infecciones cutáneas leves se deben extremar las medidas de higiene, en especial de las manos, cubrir la lesión con apósito y evitar el intercambio de artículos de uso personal. Es importante la higiene de las superficies que entran en contacto frecuente con la piel de las personas.

12.2. Descolonización

Aunque no hay datos que demuestren su eficacia, se puede considerar la descolonización con mupirocina nasal, sola o en combinación con antisépticos tópicos, en pacientes con IPTB recurrente, o en el contexto de brotes bien definidos (ej. transmisión familiar) a pesar de optimizar las medidas de higiene.

El régimen óptimo no está claro, siendo el más utilizado la mupirocina nasal 2 veces al día durante 5-10 días asociado o no al uso de solución antiséptica para la piel (ej. clorhexidina) durante 5-14 días.

No existe una definición estándar de **infecciones recurrente**, pero la mayoría de los autores la definen como 2 o más episodios de IPTB por *S. aureus* en sitios diferentes durante un período de 6 meses [161].

Las últimas guías de los CDC para el control de SARM-AC no recomiendan la descolonización de forma rutinaria, ya que eliminar la colonización nasal por sí sola puede ser insuficiente, y no parece ser útil en zonas con alta incidencia de colonización [70].

a) Mupirocina

El uso de mupirocina tópica se ha asociado con una reducción de la prevalencia de colonización nasal y de las IPTB recurrentes por SARM. Sin embargo, en el caso de SARM parece ser eficaz en la reducción de la colonización, pero no ha demostrado su utilidad para prevenir recurrencias.

b) Antisépticos tópicos

La efectividad potencial de antisépticos tópicos de la piel como la clorhexidina se ha extrapolado de brotes en la comunidad, en los que su uso se junta con otras intervenciones. Cuando la clorhexidina se emplea como medida única, no parece ser eficaz ya que tiene un efecto transitorio, y la recolonización es frecuente tras la suspensión.

c) Antimicrobianos orales

Se puede considerar el uso de antibióticos orales en infecciones por *S. aureus* recurrentes a pesar de las otras medidas. Se recomienda la combinación de rifampicina con TMP-SMX o doxiciclina oral en cursos de 5 a 10 días. Una revisión sistemática encontró que el uso de la rifampicina en combinación con otro antibiótico es más eficaz que en monoterapia para erradicar los portadores de *S. aureus* [294], pero ningún estudio ha examinado las tasas de infección como resultado.

No hay ensayos clínicos que hayan evaluado el papel de los antimicrobianos orales para el tratamiento de la infección recurrente por SARM-AC. Una revisión de Cochrane no encontró ningún beneficio de los antibióticos orales para la erradicación del SAMR en pacientes colonizados [295].

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La epidemiología de las infecciones estafilocócicas comunitarias en pediatría ha cambiado en la última década desde la emergencia de SARM-AC, principalmente en EEUU, lo que ha obligado a cambiar el tratamiento antibiótico empírico en ese país.

En España se ha descrito la emergencia de SARM en la comunidad, pero son pocos los estudios existentes sobre la epidemiología, características clínicas y microbiológicas de las infecciones que produce. En el hospital donde se realiza este estudio se describieron los primeros casos en población pediátrica en el 2002. Posteriormente se ha confirmado su presencia en la comunidad como causa de infecciones de piel y tejidos blandos y han aparecido casos de infecciones invasivas. Teniendo en cuenta lo sucedido en otros países, es posible que se esté produciendo un aumento de las infecciones por SARM-AC en la población pediátrica de éste área, con las implicaciones en la prevención, diagnóstico y tratamiento que esto supone.

Por otro lado, simultáneamente a la emergencia de SARM-AC, se ha producido un aumento de los casos publicados de infecciones invasivas por *S. aureus* y de infecciones por cepas LPV (+), lo que ha creado cierta confusión: ¿Son las infecciones por SARM-AC más graves?, ¿Es la emergencia de SARM-AC responsable del aumento de las infecciones invasivas?, ¿Cuál es el papel de la Leucocidina de Panton-Valentine?

Se realiza el presente trabajo con el objetivo de describir la situación actual de las infecciones causadas por *S. aureus* en la población pediátrica de nuestra área, en cuanto al porcentaje de resistencia a meticilina y de cepas LPV (+) en la comunidad, para valorar la necesidad de un cambio en el tratamiento empírico de estas infecciones. Así mismo, se pretende determinar el papel de la resistencia a meticilina y de la LPV en la gravedad de las mismas.

III. OBJETIVOS

Objetivo principal

Describir las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de las infecciones por *S. aureus* en la población pediátrica atendida en un Servicio de Urgencias de un hospital terciario.

Objetivos secundarios

1. Determinar la prevalencia de *S. aureus* resistente a meticilina en la comunidad en los niños atendidos en el Servicio de Urgencias.

2. Determinar la prevalencia de infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad producidas por cepas portadoras de los genes que codifica la Leucocidina de Pantón-Valentine (LPV).

3. Establecer si existen diferencias entre las infecciones producidas por *S. aureus* asociadas al hospital (SA-AH) y las asociadas a la comunidad (SA-AC).

4. Determinar si existen características epidemiológicas que orienten la presencia de resistencia a meticilina o de la LPV en las infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad.

5. Determinar si existe relación entre la resistencia a meticilina y la presencia de los genes que codifican la LPV en los aislamientos clínicos de *S. aureus* procedentes de la comunidad.

6. Determinar el papel de la resistencia a meticilina y la presencia de LPV en la gravedad de las infecciones por *S. aureus* asociado a la comunidad.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Inicialmente se realizó un estudio prospectivo de las infecciones de piel y tejidos blandos por *S. aureus* que se presentaron entre Enero y Diciembre de 2007 en el Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital 12 de Octubre, un hospital terciario del Área Sur de Madrid. (*“Características epidemiológicas clínicas y microbiológicas de las infecciones de piel y tejidos blandos causadas por Staphylococcus aureus en un servicio de urgencias de pediatría del área sur de Madrid durante el año 2007”*. Suficiencia investigadora. UCM 2008). Durante este periodo se recogieron muestras para cultivo de bacterias de los niños que acudían a la urgencia con lesiones en piel y/o tejidos blandos, y se incluyeron en el estudio los que tenían al menos un cultivo positivo para *S. aureus*.

Posteriormente se amplió el estudio de forma prospectiva a todas las infecciones producidas por *S. aureus* en el Servicio de Urgencias Pediátricas del mismo hospital durante los años 2008 y 2009. Se completaron de forma retrospectiva los datos del 2007 para incluir las infecciones invasivas producidas por *S. aureus* ese año.

2. Población de estudio

Se incluyeron los pacientes con edad \leq de 15 años con al menos un cultivo positivo para *S. aureus* atendidos en el Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital 12 de Octubre de Madrid durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 2007 y el 31 de Diciembre de 2009.

En aquellos casos en los que existieron varios cultivos positivos de un mismo paciente se consideró el recogido durante el episodio de mayor gravedad.

El Hospital 12 de Octubre es un hospital terciario de 1300 camas, con dos edificios independientes, uno que atiende a la población materno-infantil con 176 camas y otro para adultos. Durante el periodo de estudio se atendieron a un total de 187. 919 pacientes en el Servicio de Urgencias Pediátricas (en el 2007: 67.861; en el 2008: 59.332 y en el 2009: 60.726) con una media de 62.640 pacientes al año

3. Recogida de datos

Se diseñó una hoja para la recogida de datos (Anexo 1). La obtención de datos se realizó mediante entrevista telefónica a los padres y revisión de los informes de urgencia, historias clínicas y acceso a la red informática del hospital.

4. Variables del estudio

4.1. Variables epidemiológicas

- **Datos de filiación del paciente:** nombre, fecha de recogida de la muestra, números de muestra y de historia clínica.
- **Datos demográficos:** Fecha de nacimiento, sexo. País de nacimiento del paciente, madre y padre. Se han considerado neonatos los niños con edad < 1mes en el momento de la consulta. Se ha considerado ~~“~~ familia extranjera” si alguno de los padres era de nacionalidad extranjera.
- **Factores de riesgo de infección por SARM-AH:** presencia de dispositivo percutáneo o intravascular, historia de hospitalización en los últimos 6 meses,

antecedentes de infección por SARM-AH o enfermedad crónica (se consideran fibrosis quística y causas de inmunodepresión: trasplante, paciente oncológico, VIH).

- **Factores de riesgo de infección por SARM en la comunidad:** toma de antibiótico en los 6 meses previos, toma de antibiótico en el proceso actual; antecedente de infección por SARM-AC en el año anterior, presencia de lesiones en piel en paciente o familiares. La presencia lesiones cutáneas compatibles con dermatitis atópica se recogieron de forma específica.

4.2. Variables clínicas

- **Tipos de infección:** se consideró el diagnóstico realizado por el médico que atendió al paciente en el servicio de urgencias. Las infecciones se clasificaron en 3 grupos:
 - Infecciones de piel y tejidos blandos superficiales: herida quirúrgica, herida no quirúrgica, impétigo (ampolloso o no), foliculitis, panadizo, conjuntivitis, otitis.
 - Celulitis/abscesos: la existencia de celulitis con colecciones de pus o puntos de supuración se consideró también como absceso.
 - Infecciones invasivas: piomiositis, osteomielitis, artritis, neumonía y bacteriemia. Las onfalitis y mastitis neonatales se consideran como invasivas profundas por el riesgo de bacteriemia.
- Fiebre antes de la consulta y temperatura objetivada en urgencias. Se consideró la existencia de fiebre si la temperatura era $\geq 38^{\circ}\text{C}$.
- Parámetros analíticos: valor máximo de Proteína C reactiva (PCR) (mg/dl), cifra de leucocitos (cel/ μl) y neutrófilos (cel/ μl).

- Datos relativos a la evolución: días de evolución del cuadro previo a la consulta en urgencias, necesidad de ingreso, duración del ingreso y días hasta la curación
- Respecto al tratamiento, se recogieron el uso de antibiótico: nombre, vía de administración y duración del tratamiento; y la necesidad de drenaje en urgencias o durante el ingreso. Se consideró tratamiento antibiótico no adecuado cuando el antibiótico administrado no era eficaz en base al antibiograma.

4.3. Variables microbiológicas

Los datos microbiológicos de las muestras remitidas fueron proporcionados por el Servicio de Microbiología del Hospital 12 de Octubre.

S. aureus se identificó mediante las técnicas convencionales. El estudio de la sensibilidad antimicrobiana se realizó mediante el método de difusión en placa de acuerdo con las normas del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) [296]. Se ensayó la sensibilidad a oxacilina, mediante los discos de oxacilina y cefoxitina, y a otros antibióticos (penicilina ciprofloxacino, eritromicina, clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicina, vancomicina, linezolid). A partir de Junio del 2008 se comenzó a estudiar la sensibilidad a antibióticos tópicos (mupirocina y ácido fusídico). En los aislados resistentes a eritromicina y sensibles a clindamicina se determinó el fenotipo MLS_B inducible mediante el método de difusión en placa (D-test) (figura 12).

Para determinar la presencia del gen *mecA*, que confirma la resistencia a meticilina, y de los genes LPV (*lukS*-PV y *lukF*-PV), se empleó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) [144,297].

Las cepas de SARM se caracterizaron molecularmente mediante las siguientes técnicas: electroforesis en campo pulsado (ECP), Multilocus Sequence Typing (MLST),

determinación del tipo de cassette cromosómico estafilocócico (SCCmec) y del tipo de *agr* (*accessory gen regulator*). En los aislados pertenecientes al tipo clonal ST8 se determinó también la presencia del ACME (*arginine catabolic mobile element*).

La ECP se realizó con la enzima de restricción *Sma*I y el sistema CHEF DRIII (Biorad, EE.UU.). Como marcador molecular se utilizó lambda ladder (New England Biolabs, EE.UU.). El análisis de los patrones moleculares se realizó con el programa informático Bionumerics (Applied Maths, Bélgica). Para definir los genotipos de ECP se emplearon los criterios de *Tenover et al.*, teniendo en cuenta el coeficiente de similitud superior al 80%, con una tolerancia de 1.8% y una optimización del 0,50% [298].

La técnica de MLST se realizó de acuerdo a los métodos descritos por *Enright et al.* [299], y se compararon las secuencias obtenidas de los 7 genes housekeeping con la base internacional depositada en <http://www.mlst.net> para asignar el tipo ST correspondiente.

Para la caracterización del SCCmec, la determinación del tipo de *agr* de los aislados de SARM y la presencia del ACME en los clones ST8 se utilizó la técnica de la PCR [136, 297, 300].

Figura 12. D-test positivo



5. Definiciones

Teniendo en cuenta los criterios que utilizan los CDC [74] se han definido las infecciones por SARM de inicio (o adquiridas) en la comunidad como:

a) Infecciones por SARM de inicio en la comunidad asociadas a hospital (SARM-AH): aquellos casos en los que se aísla SARM en un paciente ambulatorio o durante las primeras 48 horas de ingreso, con signos y síntomas de infección, y con alguno de los siguientes factores de riesgo: presencia de algún dispositivo intravascular o percutáneo, antecedente de infección por SARM-AH, historia de cirugía, hospitalización en los 6 meses previos (excluido el nacimiento [219]) o enfermedad crónica (excluidas dermatitis atópica y asma).

b) Infecciones por SARM asociadas a la comunidad (SARM-AC): aquellos casos en los que se aísla SARM en un paciente ambulatorio o durante las primeras 48 horas de ingreso, con signos y síntomas de infección, y sin factores de riesgo para infección por SARM-AH.

Por extensión, se han definido las infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad como **SA-AH** y **SA-AC** según la presencia o no de los factores de riesgo para SARM-AH citados.

a) Infección por *S. aureus* de inicio en la comunidad asociada al hospital (SA-AH): aquellos casos en los que se aísla *S. aureus* sensible (SASM-AH) o resistente a meticilina (SARM-AH) en un paciente ambulatorio o durante las primeras 48 horas de ingreso, con signos y síntomas de infección, y con alguno de los factores de riesgo de infección por SARM-AH.

b) Infección por *S. aureus* asociada o adquirida en la comunidad (SA-AC):

aquellos casos en los que se aísla *S. aureus* sensible (SASM-AC) o resistente a meticilina (SARM-AC) en un paciente ambulatorio o durante las primeras 48 horas de ingreso, con signos y síntomas de infección, y sin factores de riesgo de infección por SARM-AH.

6. Análisis estadístico

Para la recogida de la variables se diseñó una base de datos en el programa Microsoft® Access para Windows. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete SPSS versión 15 (SPSS Inc, Chicago, EEUU).

Se ha realizado estadística descriptiva de las variables recogidas. Las variables cuantitativas se expresaron con media y desviación estándar (DE). La edad se expresa también con medianas y rangos. Las variables categóricas se expresan con su frecuencia.

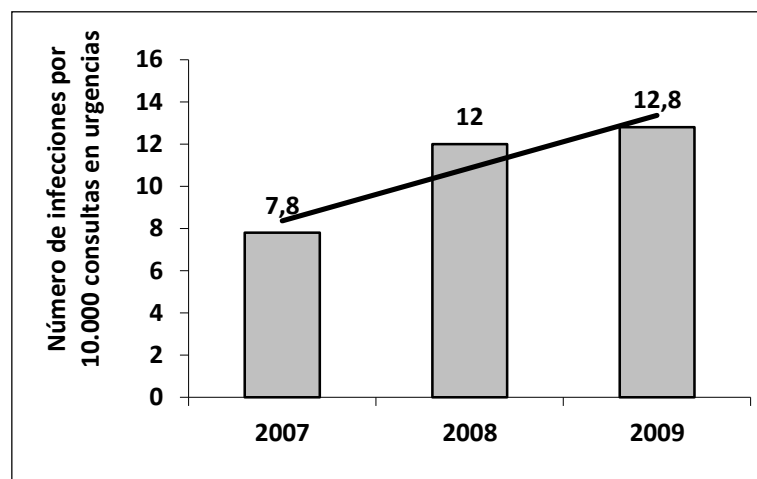
Se ha realizado un análisis de las características de las infecciones producidas por los diferentes tipos de *S. aureus*. El cálculo de la significación estadística de las diferencias encontradas al comparar variables cualitativas categóricas dicotómicas entre los grupos se ha realizado con la prueba de χ^2 , o test exacto de Fisher si alguna de las frecuencias esperadas era < 5 . Las variables cuantitativas continuas se compararon mediante la prueba t de Student, o prueba no paramétrica de Wilcoxon si la variable no seguía una distribución normal. Las diferencias entre los grupos se han considerado significativas con un valor de $p \leq 0.05$. El estudio de los factores asociados con la gravedad de las infecciones se ha completado con un análisis multivariante mediante regresión logística binaria. Para medir el riesgo asociado a una variable se ha utilizado la Odds Ratio (OR), que se presenta con sus intervalos de confianza al 95%.

El estudio de la tendencia de las tasas de infección se ha realizado mediante el cálculo de la pendiente de la recta de regresión con su intervalo de confianza, para lo que se ha empleado el programa informático MATLAB versión 7.10.0. (Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc., 2010).

V. RESULTADOS

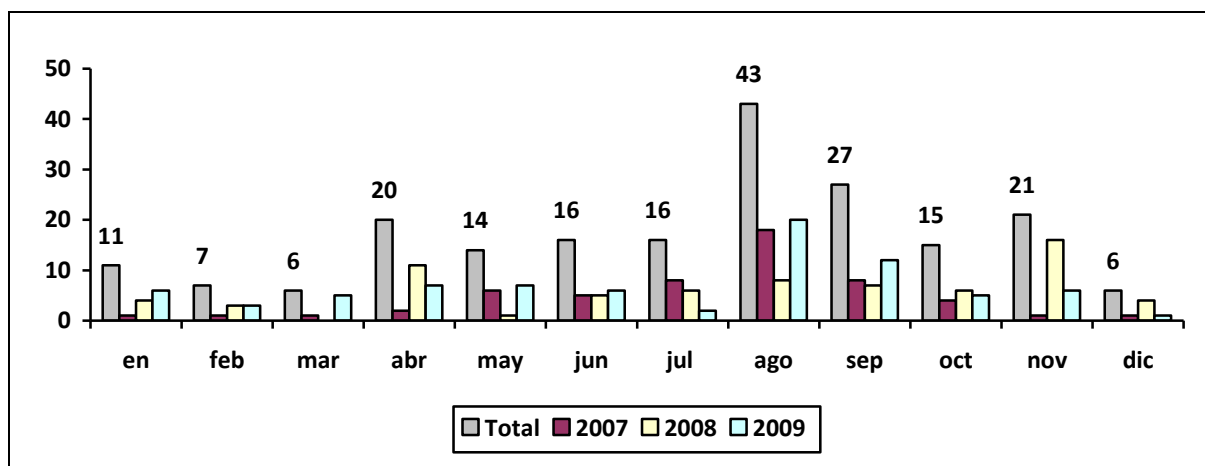
Durante el periodo de estudio se identificaron 202 casos de infecciones en niños procedentes de la comunidad con aislamiento de *S. aureus* en el cultivo recogido en urgencias. La distribución por años fue: 53 casos (26,2%) en el 2007; 71 (35,1%) en el 2008 y 78 (38,6%) en el 2009. La tasa de infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad fue de 10,7 infecciones por 10.000 consultas en urgencias. En la figura 13 se representan las tasas anuales de infección por *S. aureus* de inicio en la comunidad, que muestran leve tendencia creciente durante el periodo de estudio, no significativa (valor de la pendiente de la recta de regresión = 0,0025; IC95%: -9,9-14,9).

Figura 13. Tasa anual de infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad en las urgencias pediátricas del Hospital 12 de Octubre



La distribución mensual de las infecciones a lo largo del periodo de estudio muestra un pico en los meses de agosto y septiembre (figura 14)

Figura 14. Distribución mensual de las infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad del 1 de Enero de 2007 al 31 de Diciembre del 2009



1. Descripción de las características epidemiológicas de la población de estudio

La edad media de los pacientes estudiados fue de 3 años y 11 meses (DE 48,7 meses). El rango de edad osciló entre 2 días y 14 años, siendo la mediana de los datos de 2 años y 8 meses. El 15% (30) eran neonatos <1 mes. La distribución por sexos fue de 79 (39%) niñas y 123 (61 %) niños.

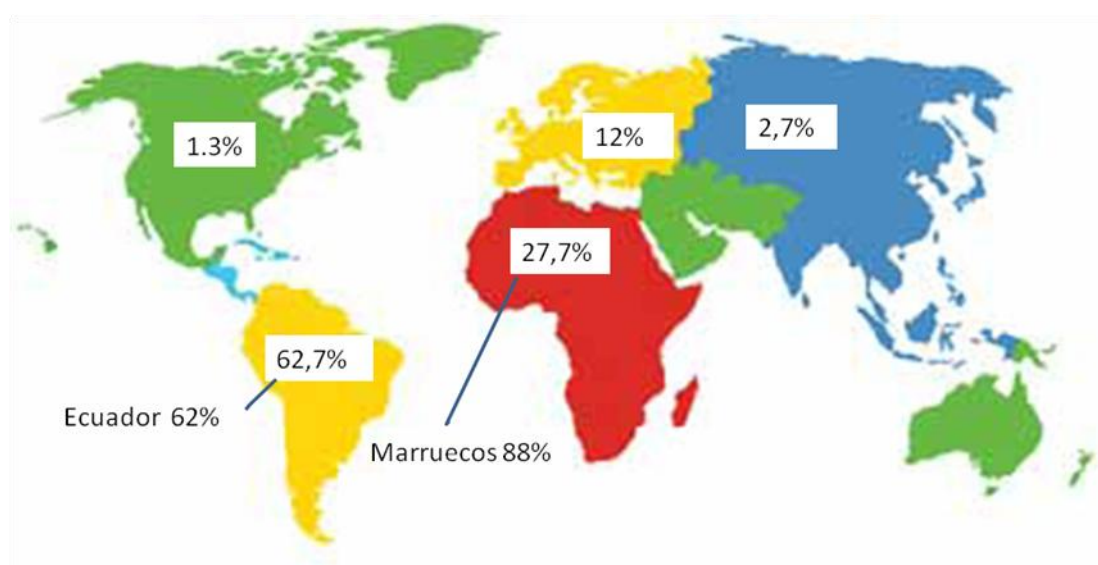
El 88 % (178/202) de los niños habían nacido en España, el 4% (8) en Ecuador, el 1,5% (3) en Marruecos y el 6,5% (13) en otros países. El 55 % (106/193) de los padres y el 56,5 % (108/193) de las madres eran españoles. En el 47 % (91/193) de los casos algún padre era de nacionalidad extranjera. El 63% de las familias extranjeras procedían de Latinoamérica y el 28% del continente africano (figura 13). El país de procedencia más frecuente fue Ecuador (34%), seguido de Marruecos (19%). Se desconoce la nacionalidad de 9 familias. Los países de nacimiento se detallan en la tabla 15.

Tabla 15. País de nacimiento

País de nacimiento	Niño	Padre	Madre
España	178 (88%)	107 (55%)	109 (56,5%)
Extranjeros	24 (12%)	86 (44,8%)	84 (41,6%)
Extranjero NC*	3(1,5%)	9 (4,7%)	13 (6,8%)
Sudamérica	13 (6,4%)	48 (25%)	44 (23%)
Ecuador	8	29	26
Bolivia	3	11	11
Argentina	2	2	2
Republica Dominicana	0	2	2
Colombia	0	2	1
Uruguay	0	0	1
Santo Domingo	0	1	1
Méjico	0	1	0
Europa	5 (2,5%)	9 (4,7%)	8 (4,2%)
Bulgaria	1	3	3
Francia	1	1	1
Rumania	1	3	2
Ucrania	2	2	2
África	3 (1,5%)	17 (8,8%)	17 (8,8%)
Marruecos	3	15	15
Argelia	0	1	1
Guinea Ecuatorial	0	1	1
China	0	2 (1%)	2 (1%)
EEUU	0	1 (0,5%)	0

*Extranjero NC: nacionalidad extranjera, país de nacimiento no conocido

Figura 15. Procedencia a de las familias extranjeras por continentes

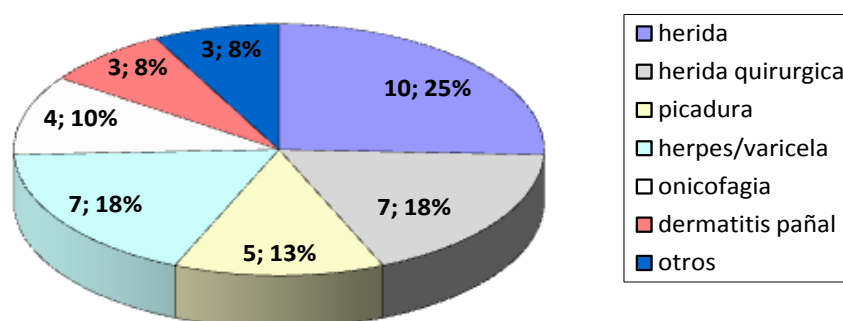


El 21% de los pacientes tenían algún **factor de riesgo de infección por SARM-AH**: el 33,7% (67/199) de los niños habían sido hospitalizados en los últimos 6 meses. Si excluimos a los neonatos el porcentaje de ingreso previo fue del 18,6% (37/199); el 3% (6/202) era portador de algún tipo de dispositivo intravascular o catéter; y el 2,8 % (4/144) tenían antecedente de infección previa por SARM en el año anterior. (No se pudo determinar si estas infecciones fueron asociadas al hospital o a la comunidad, pero los 4 casos tenían otro factor de riesgo asociado y fueron clasificados como SARM-AH). El 4% (8/202) tenía algún tipo de inmunodeficiencia (linfoma no hodgkin, histiocitosis X, fiebre reumática, malnutrición, insuficiencia renal crónica, trasplante hepático, leucopenia en estudio y tratamiento corticoideo por trombopenia inmune primaria). No se ha recogido ningún caso de fibrosis quística.

En cuanto a los **factores de riesgo de infección por SARM en la comunidad**: el 41,6 % de los niños (77/185) habían recibido antibiótico en los 6 meses anteriores y el 26% (52/199) en el episodio de consulta. El 39,6 % (59/149) de los pacientes recogidos durante el 2008 y 2009 tenían alguna lesión cutánea previa, de las que el 32,2% (19/59) eran compatibles con dermatitis atópica. La prevalencia encontrada de dermatitis atópica en la población de estudio fue del 12,7%.

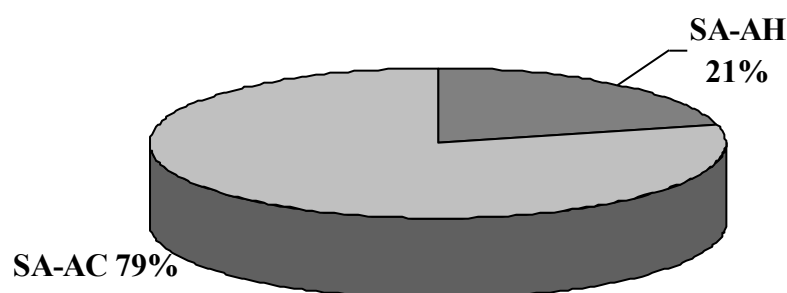
Las lesiones cutáneas más frecuentes, excluida la dermatitis atópica fueron las heridas, picaduras, herpes y varicela, seguidas de lesiones por onicofagia y dermatitis del pañal. Se registraron casos aislados de molusco contagioso, quemadura, lesión por vacunación e ictiosis (figura 16). En el 9,8% (13/133) de los casos existía algún familiar con lesión cutánea concomitante.

Figura 16. Lesiones cutáneas previas distintas a dermatitis atópica



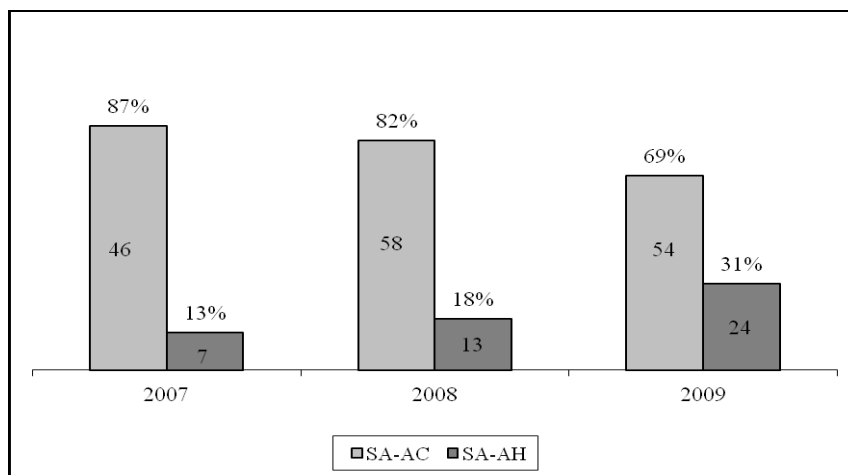
En función de la presencia de los factores de riesgo de infección asociada al hospital descritos, las infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad diagnosticadas en las urgencias pediátricas se clasificaron como infecciones asociadas al hospital (SA-AH) el 21 % (44/202) y como asociadas a la comunidad (SA-AC) el 79% (158/202) de los casos (figura 17). En este último grupo 28 neonatos, que aunque habían tenido contacto reciente con el hospital, sus infecciones se consideraron como comunitarias. Las infecciones de los otros 2 neonatos se clasificaron como SA-AH por presentar otro factor de riesgo asociado.

Figura 17. Porcentaje de infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad asociadas al hospital (SA-AH) y a la comunidad (SA-AC)



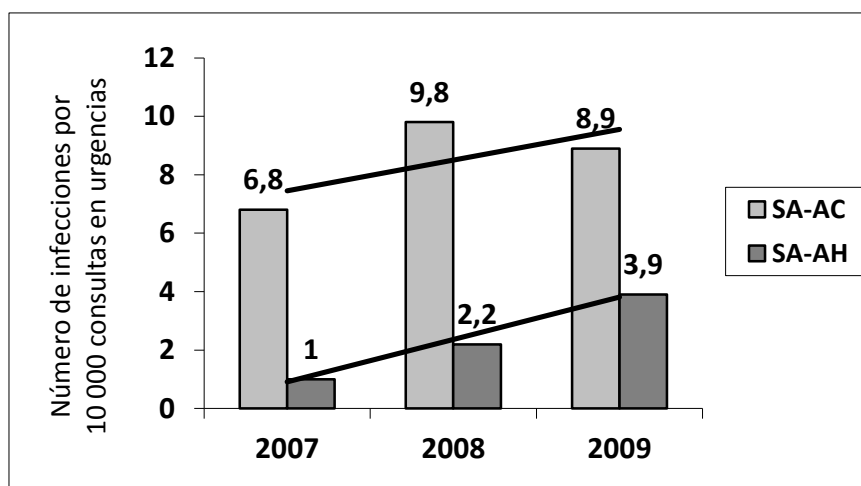
En la figura 18 se muestran los porcentajes de infección por SA-AH y SA-AC en los 3 años de estudio, y se aprecia un aumento del porcentaje de infecciones consideradas como asociadas al hospital, y por tanto una disminución de las asociadas a la comunidad.

Figura 18. Porcentaje de infecciones por SA-AH y SA-AC por años



Con el objeto de describir mejor la evolución de estas infecciones durante el periodo de estudio se analizaron las tasas de infección anuales, y se objetivó una ligera tendencia ascendente en la frecuencia de ambos tipos de infecciones, en ninguno de los casos significativa (figura 19).

Figura 19. Tasas anuales de infecciones por SA-AC y SA-AH en la urgencia pediátrica

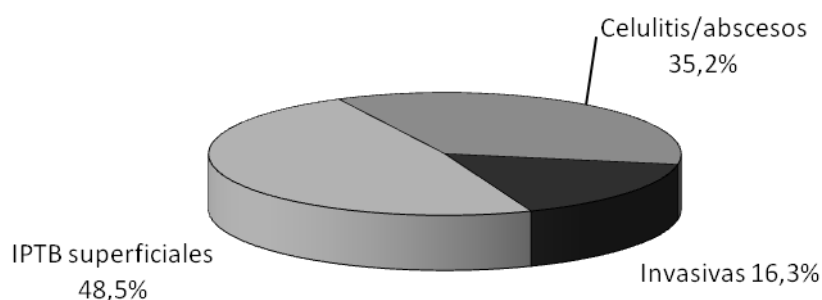


2. Descripción de las características clínicas de las infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad

2.1. Tipos de infecciones

Las infecciones por *S. aureus* diagnosticadas en la urgencia pediátrica se clasificaron en 3 grupos: el 48,5% (98) fueron IPTB superficiales; el 35,2 % (71) celulitis/abscesos y el 16,3 % (33) infecciones invasivas (figura 20).

Figura 20. Tipos de infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad



En el grupo de infecciones invasivas se incluyeron los 9 casos de onfalitis y 3 de mastitis neonatal por el alto riesgo de bacteriemia de estas infecciones; y los 6 casos clasificados como otros: infección de la malla abdominal en trasplante hepático, peritonitis en portador de catéter de diálisis peritoneal ambulatoria, dacriocistitis, infección de VDVP, úlcera mucosa y bursitis prerotuliana. En la tabla 16 se detallan los tipos de infección.

Tabla 16. Tipos de infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad

Tipo de infección	n=202
IPTB superficiales	98 (48,5%)
Herida quirúrgica	12 (5,9%)
Herida no quirúrgica	14 (6,9%)
Impétigo	49 (24,3%)
Foliculitis	2(1 %)
Panadizo	7(3,5%)
Conjuntivitis	6(3%,)
Otitis	8(4%)
Celulitis/Abscesos	71 (35.2%)
Celulitis	10(5%)
Absceso	61(30%)
Invasivas	33 (16,3%)
Osteomielitis	6(3%)
Artritis	2(1%)
Mastitis neonatal	3(1,5%)
Onfalitis neonatal	9 (4,5%)
Bacteriemia	7(3,5%)
Otros	6(3%)

2.2. Otros datos clínicos y analíticos

La evolución media del proceso antes de la consulta en urgencias fue de 5 días, (mediana 2; DE 7,6; rango 0-60 días). Presentaron fiebre al inicio del cuadro el 33,7% (68) de los casos. Se realizó analítica en urgencias al 25 % (51) de los niños, según criterio del médico que les atendió. Los resultados analíticos más significativos se resumen en la tabla 17.

Tabla 17. Resultados analíticos

	Media	Mediana	DE	Rango
PCR mg/dl	5,08	2,2	8,6	0-54
Leucocitos /µl	14.730	13.550	7.125	3.940-3.600
Neutrófilos/µl	7.798	5.421	6.487	400-28.320

2.3. Tratamiento y evolución

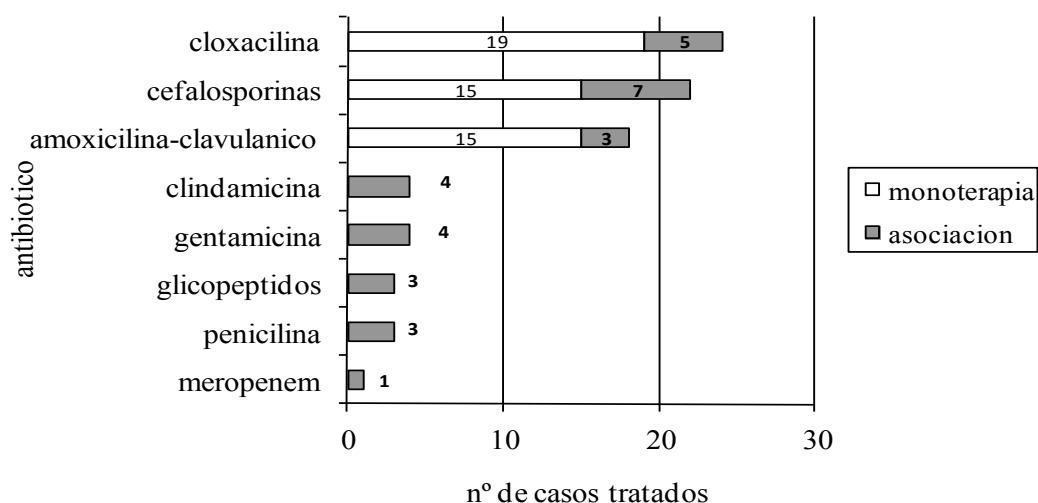
El 37,6 % (76/202) de los pacientes ingresaron, ninguno en UCIP. La duración media del ingreso fue de 8,7 días (mediana 5; DE 16,5; rango 1-138 días) con buena evolución en todos los casos.

El 38% (77/202) de los niños precisaron incisión y drenaje de la lesión en algún momento: el 28,7 % (58/202) de los que acudieron a urgencias y el 42% (32/76) de los que ingresaron.

El 88,3% (67/76) de los pacientes que ingresaron lo hicieron con antibiótico intravenoso, que mantuvieron durante 6 días de media (mediana 5; DE 5; rango 0-30 días), con cambio de antibiótico en 5 casos. Se utilizó aciclovir para el tratamiento de 5 pacientes, en asociación con antibióticos (4) o de forma aislada (1). La cloxacilina (35,8%), cefalosporinas (32,6%) y amoxicilina-clavulánico (26,9%) fueron los tratamientos empíricos intravenosos iniciales más frecuentemente empleados en el hospital (figura 21). Nueve pacientes ingresaron sin tratamiento antibiótico intravenoso. De ellos, 5 fueron tratados únicamente con drenaje de la lesión, uno con clorhexidina tópica, uno recibió vancomicina intraperitoneal y otro aciclovir iv.

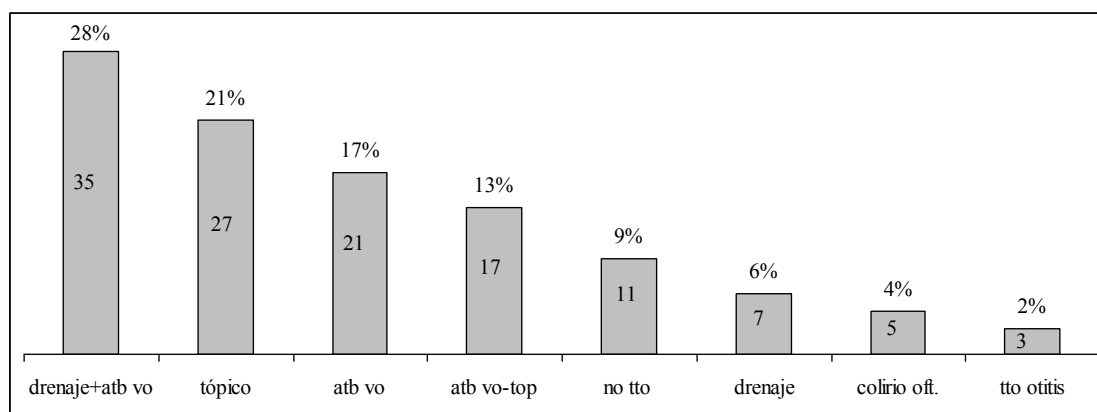
Los 9 casos de infección por SARM que ingresaron, 6 LPV (+) y 3 LPV (-), presentaron buena evolución. Todos ellos fueron tratados con β -lactámicos (amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas o cloxacilina), asociándose en un caso clindamicina y piperacilina-tazobactam. Ninguno de estos pacientes recibió tratamiento con vancomicina, teicoplanina o linezolid; y sólo en el caso referido se asoció clindamicina. Se realizó incisión y drenaje de las lesiones en 7 casos (77,8%).

Figura 21. Tratamiento antibiótico intravenoso de los pacientes que ingresaron



Todos los pacientes que no ingresaron (126) presentaron evolución favorable. El 8,7% (11) no recibieron ningún tipo de tratamiento; el 5,6% (7) fueron tratados únicamente con drenaje de la lesión; y el 85,7% (108) recibieron algún tipo de tratamiento antibiótico, asociado a drenaje o no (figura 22).

Figura 22. Tratamiento pautado en urgencias a los pacientes que no ingresaron

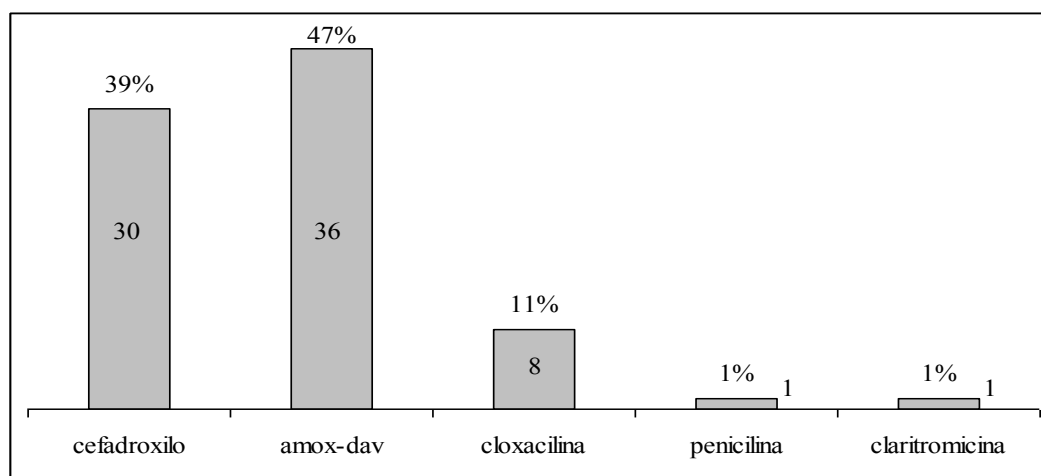


Atb: antibiótico; vo: via oral; top: tópico; tto: tratamiento; oft: oftálmico

El 35% (44) de los niños fueron tratados con antibiótico tópico, siendo la mupirocina el más empleado, que se utilizó en el 91,6% (42) de los casos. Solo se empleó ácido fusídico para el tratamiento de 2 pacientes.

El colirio antibiótico oftálmico más frecuentemente empleado fue la combinación de polimixina B+ neomicina+ gramicidina (4/5), utilizándose tobramicina solo en un caso. La combinación amoxicilina-clavulánico oral y ciprofloxacino tópico fue empleada en 3 casos de otitis. Los antibióticos orales empleados en todos los casos fueron β -lactámicos, siendo los más utilizados la amoxicilina-clavulánico (47%) y el cefadroxilo (39%) (figura 23).

Figura 23. Tratamiento antibiótico oral ambulatorio pautado en urgencias



Amox-clav: amoxicilina-clavulánico

La duración media del tratamiento fue de 7,3 días (DE 3,1) y la media de los días referidos hasta la curación de 8,7 días (DE 6,1, rango 1-32 días).

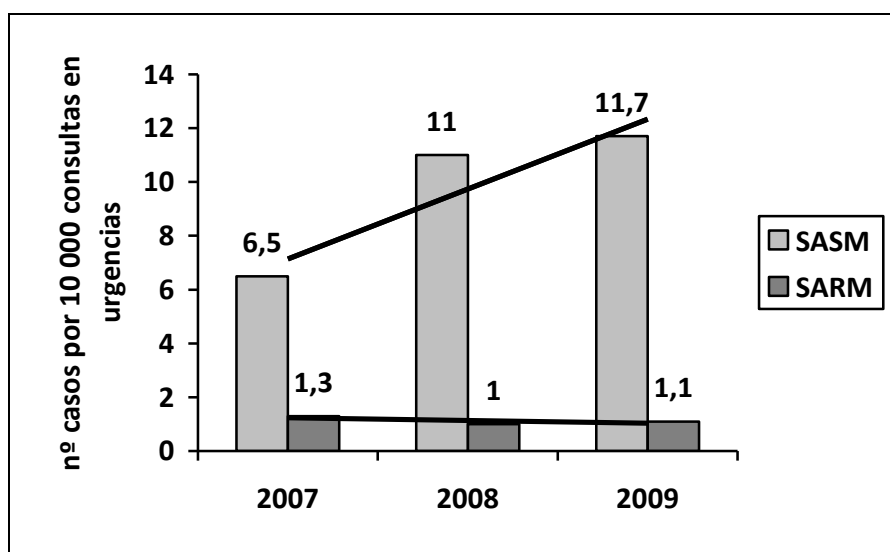
3. Características microbiológicas de los aislados clínicos de *S. aureus*

3.1. Resistencia a meticilina y presencia de la LPV en los aislados de *S. aureus* procedentes de la comunidad

El 10,4% (21/202) de los aislados de *S. aureus* procedentes de la comunidad fueron resistentes a meticilina (IC95%: 6,9%-15,4%): 6 considerados como asociados al hospital (SARM-AH) y 15 asociados a la comunidad (SARM-AC).

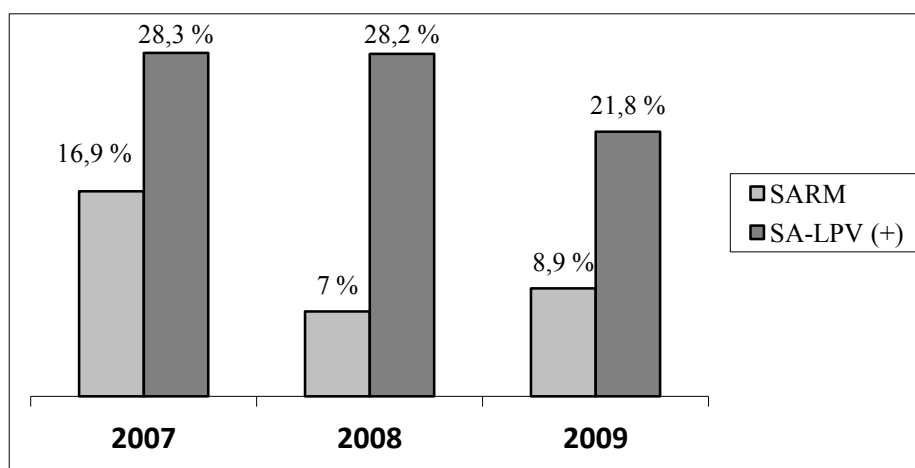
En la figura 24 en la que se muestran las tasas de infección por SASM y SARM por 10 000 consultas en urgencias. Se aprecia que la leve tendencia creciente del número de infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad comentada previamente, está en relación con el pequeño aumento de infecciones por cepas sensibles a meticilina, estadísticamente no significativo (pendiente de la recta de regresión = 0,0026; IC95%: -11,3-16,5). La tasa de infecciones por SARM se mantuvo estable durante los 3 años de estudio.

Figura 24. Tasas de infección por SASM y SARM en urgencias del Hospital 12 de Octubre



Se detectaron los genes que codifican la Leucocidina de Pantón-Valentine en el 25,7 % (52/202) de los casos (IC95%: 20,2 -32,2%): 13 SA-AH y 39 SA-AC. El 70,8% (143/202) de las infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad fueron por cepas sensibles a meticilina, no portadoras de LPV. El porcentaje global de cepas resistentes a meticilina y portadoras de la Leucocidina de Pantón-Valentine por años se describe en la siguiente figura.

Figura 25. Porcentajes de infecciones por SARM y SA-LPV (+) por años



El porcentaje de *S. aureus* resistente a meticilina responsable de infecciones asociadas a la comunidad (SARM-AC) en la población de estudio fue del 9,5% (15/158) (IC 95%: 5,8 %-15,7%). Por años: 13% en 2007; 6,7 % en 2008 y 9,2% en 2009. El porcentaje de aislados SA-AC LPV (+) fue del 25% (39/158) (IC 95%: 18,6 %-31,5%). La mayoría de las infecciones por SA-AC fueron también por cepas sensibles a meticilina, no portadoras de la LPV (72,1%). Sólo un 6,3 % (10/158) de los aislados asociados a la comunidad fueron SARM LPV (+).

En la tabla 18 se resumen las características de todos los aislados estudiados, en cuanto a la presencia de resistencia a meticilina y de los genes que codifican la LPV, tanto de los asociados a la comunidad como al hospital. El análisis de las diferencias entre ambos grupos, se describe en el apartado 5.

Tabla 18. Resistencia a meticilina y presencia de LPV en los aislados de *S. aureus*

	SA-AC n=158	SA-AH n=44	Global n=202
SARM	15 (9,5%)	6 (13,6%)	21 (10,4%)
SASM	143 (90,5%)	38 (86,4%)	181(89,6%)
LPV (+)	39 (25%)	13 (29,5%)	52 (26%)
LPV (-)	13 (75%)	31 (70,5%)	150 (74%)
SARM LPV (+)	10/15 (67%)	4/6(67%)	14 /21 (67 %)
SASM LPV (+)	29/143 (20,3%)	9/38(23,7%)	38/181 (20,1%)

Aunque en esta tabla ya se puede ver que la presencia de LPV es más frecuente en las cepas SARM que en las SASM, uno de los objetivos de nuestro estudio era determinar la relación entre resistencia a meticilina y la presencia de los genes que codifican la LPV, por lo que se analizó de forma específica esta posible asociación.

3.2. Asociación entre la resistencia a meticilina y presencia de LPV en los aislados de *S. aureus* procedentes de la comunidad

En la tabla 19 se muestra la resistencia a meticilina y presencia de LPV en los aislados *S. aureus* estudiados.

Tabla 19. Resistencia a meticilina y presencia de LPV en los aislados de *S. aureus*

	SASM	SARM	Total
LPV (-)	143	7	150 (74,3%)
LPV (+)	38	14	52(25,7%)
Total	181 (89,6%)	21 (10,4%)	202

La presencia de los genes que codifican la LPV fue más frecuente en los aislados SARM que en los SASM:

	SARM n=21	SASM n=181	RR*	IC 95%	P
LPV (+)	14 (66,7%)	38 (21%)	3,2	2-4,8	<0.001

Y, los aislados SA-LPV (+) fueron con mayor frecuencia resistentes a meticilina que los aislados SA-LPV (-):

	LPV (+) n=52	LPV (-) n=150	RR*	IC95%	P
SARM	14 (26,9%)	7 (4,7%)	7,5	2,4- 13	<0.001

* En este caso se da el riesgo relativo (RR) como medida de asociación por considerarse más apropiado, ya que la OR, es igual en ambos casos (OR = 7,5; IC 95%: 2,8-19,9) [301].

3.3. Perfiles de resistencia antibiótica

Se realizó el antibiograma a 198 aislados. Ninguno era resistente a vancomicina, teicoplanina o linezolid. En cuanto a la sensibilidad a antibióticos tópicos se encontró un 6,8% (8/118) de cepas resistentes a mupirocina, todas SASM. Ningún aislado fue resistente a ácido fusídico. El resto de resistencias encontradas se refleja en la tabla 20.

Tabla 20. Resistencias de *S. aureus* a los principales antibióticos

Antibiótico	Total n=198
Penicilina	190 (96 %)
Ciprofloxacino	3 (1,5 %)
Gentamicina	4 (2 %)
Trimetoprim-sulfametoxazol	7 (3,5 %)
Eritromicina	20 (10%)
Clindamicina	19 (9,6%)

Se determinó la existencia de resistencia inducible a clindamicina en 11 de las 14 cepas resistentes a eritromicina y sensibles a clindamicina (10 SASM y 1 SARM), y el D-test fue positivo en todas ellas. El 5,5% de las cepas estudiadas (11/195) tenían en el fenotipo MLS_B inducible. El porcentaje de resistencia global a clindamicina fue del 9,6%, del que el 69% (11/16) era inducible. Este tipo de resistencia fue más frecuente en los aislamientos de SASM (10/13) que en los de SARM (1/3), sin diferencias estadísticamente significativas (77% vs 33%, p = 0,17).

Al comparar los antibiogramas de las cepas SARM y SASM (tabla 21), se vio que los porcentajes de resistencia a los principales antibióticos estudiados fueron mayores entre las cepas resistentes a meticilina, sin diferencias significativas.

Entre los 21 aislados SARM, solo 3 presentaban resistencia asociada a otros antibióticos no β -lactámicos. Los 3 casos eran resistentes a eritromicina y clindamicina 2 de ellos a trimetoprim-sulfametoxazol y 1 a gentamicina. Se destaca que todos ellos

procedían de niños sin factores de riesgo de infección asociada al hospital y de familia extranjera (2 de China y 1 de Bulgaria).

Tabla 21. Resistencias de los aislados SARM y SARM a los principales antibióticos

Antibiótico	SASM n=177	SARM n=21	P
Penicilina	169 (95,4%)	21 (100%)	0,82
Ciprofloxacino	3 (1,7%)	0	-
Gentamicina	3 (1,7%)	1 (4,8%)	0,35
Trimetoprim-cotrimoxazol	5 (2,8%)	2 (9,5%)	0,12
Eritromicina	17 (9,6%)	3 (14,2%)	0,5
Clindamicina	16 (9%)	3 (14,3%)	0,44

También se compararon los resultados del antibiograma de las los aislados considerados como asociados al hospital y a la comunidad, y como se puede ver en la tabla 22, en el grupo de SA-AC las resistencias fueron más frecuentes, aunque las diferencias tampoco fueron significativas.

Tabla 22. Resistencias de los aislados SA-AC y SA-AH a los principales antibióticos

Antibiótico	SA-AC n=156	SA-AH n=42	p
Penicilina	151 (97%)	39 (93%)	0,25
Ciprofloxacino	3 (1,9%)	0	-
Gentamicina	4 (2,6%)	0	-
Trimetoprim-sulfametoxazol	6 (3,8%)	1 (2,4%)	1
Eritromicina	19 (12,2%)	1(2,4%)	0,06
Clindamicina	18 (11,5%)	1 (2,4%)	0,07

3.4. Características moleculares de los aislados clínicos de SARM

Se caracterizaron molecularmente 19 de los 21 aislados clínicos de SARM. El estudio por ECP mostró 7 pulsotipos diferentes. El 68% (13/19) de los aislados se agruparon en un genotipo mayoritario (A). Los otros 6 aislados tenían cada uno un genotipo diferente (B-G). Los resultados del estudio mediante el método de MLST mostraron correlación con la clasificación por ECP. Los 13 aislados con genotipo A

pertenecían al tipo ST8, y los otros 6 se correspondían cada uno con un tipo de ST diferente (ST1, ST5, ST30, ST34, ST 80).

Todas las cepas estudiadas presentaban el SCCmec tipo IV. En cuanto al tipo de *agr*: 15 aislados (79%) tenían el tipo 1, tres (16%) el tipos 3, y uno el tipo 2.

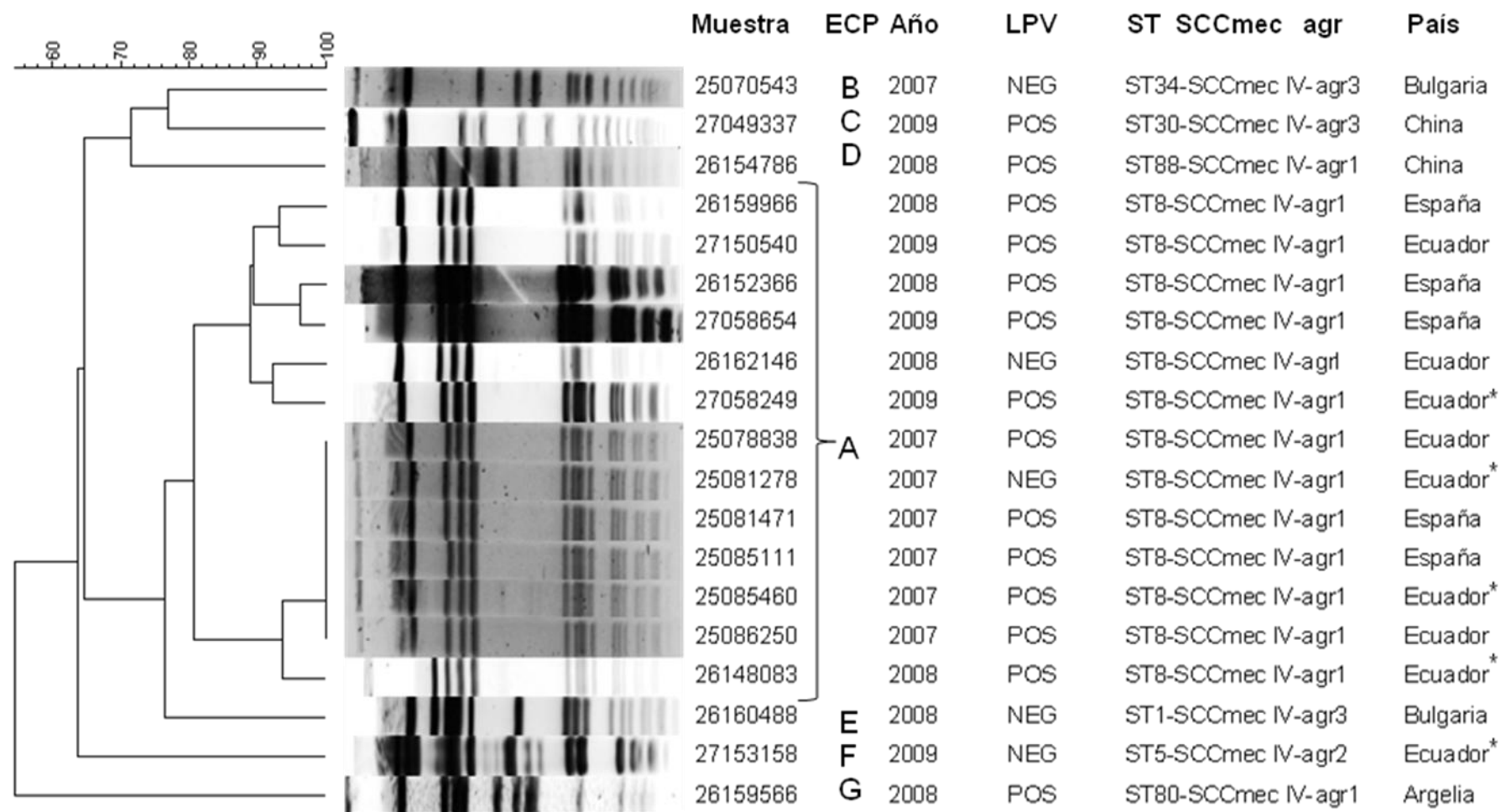
El clon mayoritario fue ST8-SCCmecIV-*agr* 1, tanto en las infecciones asociadas al hospital 4/5 (80%), como en las asociadas a la comunidad 9/15 (60%). El 84% (11/13) de los aislados con este patrón eran LPV (+) y 2 (16%) eran negativos. Los otros 3 aislados SARM LPV (-) pertenecían a los tipos ST34, ST5 y ST1.

El estudio de la presencia del ACME (*arginine catabolic mobile element*), en las cepas ST8 mostró que todas eran ACME negativas.

Todos los niños con infecciones por cepas ST8 pertenecían a familias españolas (5) o ecuatorianas (8); mientras que la nacionalidad de las familias de los niños con infecciones por los diferentes clones restantes fue más variada.

En la figura 26 se representa el dendograma con los diferentes pulsotipos, las características moleculares estudiadas, la nacionalidad de las familias de las que procedían los aislados de SARM y su asociación con el hospital o la comunidad.

Figura 26. Características de epidemiología molecular de los aislados clínicos de SARM



*Aislado de SARM procedente de niño con factores de riesgo de infección asociada al hospital.

4. Descripción de las infecciones por SARM-LPV (+) de inicio en la comunidad

Durante el periodo de estudio se recogieron 14 casos de infecciones por SARM-LPV (+), 4 se consideraron como asociadas al hospital y 10 como asociadas a la comunidad.

El 64,3 % (9/14) de los niños con infección por SARM-LPV (+) tenían algún padre extranjero, siendo el 67% (6/9) de nacionalidad ecuatoriana. De los 10 casos asociados a la comunidad, 4 fueron en familias españolas y 6 en familias extranjeras: 3 ecuatorianas, 2 chinas y una argelina. Todos los aislados pertenecían al clon ST8, excepto los procedentes de estas 3 últimas familias que pertenecían a clones diferentes: ST88, ST30 y ST80 respectivamente. De las 4 infecciones por SARM-LPV (+) asociadas al hospital, 3 se dieron en niños de familia ecuatoriana, y fueron producidas por cepas ST8.

Los 14 casos fueron infecciones de piel y tejidos blandos, la mayoría abscesos que precisaron drenaje. Ingresaron el 42% (6/14) de los pacientes. Todas las infecciones se resolvieron a pesar de que el tratamiento antibiótico recibido teóricamente no era efectivo.

Las características epidemiológicas, clínicas y moleculares de los 14 casos de infecciones producidas por SARM-LPV (+) se resumen en la tabla 23.

Tabla 23. Características de los 14 casos de infecciones por SARM-LPV (+)

	Edad meses	Sexo	País de nacimiento	Familia	AH	Infección	Ingreso	Drenaje	Tratamiento antibiótico	Tipo clonal ST-SCCmec-agr
1	29,3	V	España	Ecuador	Si	Absceso	Si	Si	Amox-clav iv	ST8-SCCmec IV-agr 1
2	54,6	M	España	España	No	Absceso	No	Si	Cefadroxilo vo + mupirocina	ST8-SCCmec IV-agr 1
3	150,5	V	España	Ecuador	No	Foliculitis	No	No	Amox-clav vo	ST8-SCCmec IV-agr 1
4	8,4	V	España	España	No	Herida	No	No	No	ST8-SCCmec IV-agr 1
5	25,7	V	España	España	No	Herida	Si	No	Cefadroxilo iv	ST8-SCCmec IV-agr 1
6	42,3	V	España	España	No	Absceso	No	Si	Cefadroxilo vo	ST8-SCCmec IV-agr 1
7	13,1	V	España	España	Si	Celulitis	Si	Si	Cloxa+ piper-tazo+ clinda	ST8-SCCmec IV-agr 1
8	170,6	V	Ecuador	Ecuador	No	Absceso	Si	Si	Cloxacilina iv	ST8-SCCmec IV-agr 1
9	60,2	V	España	España	No	Absceso	No	Si	Amox-clav vo	ST8-SCCmec IV-agr 1
10	1	M	España	Ecuador	Si	Absceso	Si	Si	Cloxacilina iv	ST8-SCCmec IV-agr 1
11	30,2	V	España	Ecuador	Si	Absceso	No	Si	No	ST8-SCCmec IV-agr 1
12	146,9	M	Francia	Argelia	No	Absceso	No	Si	Amox-clav vo	ST80-SCCmec IV-agr1
13	39,9	M	España	China	No	Absceso	Si	Si	Amox- clav iv	ST30-SCCmec IV-agr3
14	13,6	V	España	China	No	Absceso	No	Si	Amox-clav vo	ST88-SCCmec IV-agr1

AH: asociado al hospital; cloxa: cloxacilina; amox-clav: amoxicilina clavulánico; piper-tazo: piperilina-tazobactam.

5. Características de las infecciones por SA-AH y SA-AC

Ya que un porcentaje importante (21%) de infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad se dieron en niños con factores de riesgo de infección asociada al sistema sanitario, se compararon las características de estas infecciones con las ocurridas en niños sin factores de riesgo, para determinar las posibles diferencias entre ambos grupos.

Tabla 24. Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de las infecciones por SA-AC y SA-AH

	SA-AC n=158	SA-AH n=44	p
Características epidemiológicas			
Sexo varón	92 (58,2%)	31 (70%)	0,14
Edad (meses)			
Media (DE)	48 (47,6)	45,4 (53,2)	0,53
Mediana	36	32,8	
Rango	0-177,7	0-176,5	
IQ (25-75)	8,5-70,4	7,2-72,1	
Familia extranjera (n=193)	72 (48%)	19 (45,2%)	0,75
Familia ecuatoriana	22 (14,5%)	7(16,7%)	0,8
Características clínicas			
Tipo de infección			
IPTB superficial	82 (52%)	22 (50%)	0,82
Celulitis/absceso	55 (34,8%)	16 (36,4%)	0,85
Invasiva	27 (17,1%)	6 (13,6%)	0,79
Fiebre	50 (31,6%)	18 (40,9%)	0,25
Drenaje	55 (34,8%)	22(50%)	0,22
Ingreso	32 (32,9%)	24 (54,5%)	0.009
Características microbiológicas			
SARM	15 (9,5%)	6 (13,6%)	0,24
LPV (+)	39 (25%)	13 (29,5%)	0,51

Como se puede ver en la tabla 24, no se objetivaron diferencias demográficas, clínicas ni microbiológicas significativas, excepto la mayor frecuencia de ingreso en el grupo de infecciones asociadas al hospital (54,5% vs 32,9%, p= 0,009).

Se repitió el análisis excluyendo las infecciones en neonatos, consideradas en su mayoría como asociadas a la comunidad (28/30), y la frecuencia de infecciones invasivas por SA-AC fue ahora menor que por SA-AH (9,2% vs 15%, $p = 0,35$). El resto de resultados fueron similares.

Al análisis de específico de los diferentes tipos de infección (tabla 25) mostró que la infección de la herida quirúrgica fue la infección superficial más frecuente en los en el grupo de infecciones asociadas al hospital, mientras que el impétigo fue la infección superficial más frecuente en las asociadas a la comunidad ($p < 0,001$).

Si no se consideran los casos de mastitis y onfalitis neonatal, las infecciones osteoarticulares fueron las infecciones invasivas asociadas a la comunidad más frecuentes (46,7%), mientras que la bacteriemia lo fue en las asociadas al hospital (50%).

Tabla 25. Tipos de infección por SA-AC y SA-AH

Tipo de infección	SA- AC n=158	SA-AH n= 44	P
IPTB superficiales	76 (48%)	22 (50%)	
Herida quirúrgica	0	12 (27,3%)	-
Herida no quirúrgica	13 (8,3%)	1 (2,3%)	0,49
Impétigo	46 (29,1%)	3 (6,8%)	<0,001
Foliculitis	2 (1,3%)	0	-
Panadizo	7 (4,1%)	0	-
Conjuntivitis	3 (1,9%)	3 (6,8%)	0,12
Otitis	5 (3,2%)	3 (6,8%)	0,37
Celulitis/Abscesos	55 (35%)	16(36%)	
Celulitis	8 (5,1%)	2 (4,5%)	1
Absceso	47 (29,7%)	14 (31,8%)	0,85
Invasivas	27 (17%)	6 (14%)	
Osteomielitis	5 (3,2%)	1 (2,8%)	1
Artritis	2 (1,3%)	0	-
Mastitis neonatal	3 (1,9%)	0	-
Onfalitis neonatal	9 (5,7%)	0	-
Bacteriemia	4 (2,5%)	3 (6,8%)	0,18
Otros	4 (2,5%)	2 (33,3%)	0,29

5.1. Características de las infecciones por SARM-AH y SARM-AC

Al analizar únicamente el grupo de infecciones causadas por cepas resistentes a meticilina tampoco se encontraron diferencias significativas entre las infecciones asociadas al hospital (SARM-AH) y a la comunidad (SARM-AC). En la tabla 26 se resumen los principales datos.

Tabla 26. Características de las infecciones por SARM-AH y SARM-AC

	SARM-AH n= 6	SARM-AC n=15	P
<i>Características epidemiológicas</i>			
Sexo varón	5 (83,3%)	10 (66,7%)	0,44
Edad (meses)			
media (DE)	44,4 (65)	77,3 (53)	0,11
mediana	22,9	54,7	
rango	1-176,5	8-170	
IQ (25-75)	10-66,8	38,9-139,9	
Familia extranjera	5(83%)	9(60%)	1
Familia ecuatoriana	5 (83%)	4(26,7%)	0,06
<i>Características clínicas</i>			
Tipo infección			
IPTB superficial	1 (16,7%)	5 (33,3%)	0,6
Celulitis/absceso	5 (83,3%)	10 (66,7%)	0,6
Fiebre	2 (33%)	4 (26,7%)	1
Ingreso	4 (66,7%)	5 (33,3%)	0,33
Drenaje	6(100%)	9 (60%)	0,13
<i>Características microbiológicas</i>			
Resistencia aislada	6 (100%)	12 (80%)	0,25
a β -lactámicos			
LPV	4 (66,7%)	10 (66,7)	1

Se observó mayor frecuencia de familias ecuatorianas en el grupo de infecciones por SARM-AH (83% vs 27%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,06$).

Como se ha comentado previamente, se destaca que los 3 aislados SARM con resistencia asociada a antibióticos no β -lactámicos no eran asociados al hospital.

6. Características epidemiológicas de las infecciones por SASM y SARM de inicio en la comunidad

Al comparar las características epidemiológicas de las infecciones SARM y SASM de inicio en la comunidad no se encontraron diferencias significativas en la media de edad, sexo, presencia de factores de riesgo de infección asociada al hospital o de infección por SARM en la comunidad (tabla 27).

Tabla 27. Características epidemiológicas de las infecciones por SASM y SARM de inicio en la comunidad

	SASM n=181	SARM n=21	p
Edad (meses)			
Media (DE)	45(47,6)	64,3(56)	0,06
Mediana	31,7	42,8	
Rango	0-177,7	1-176,5	
IQ (25-75)	5,4-70,7	21-106,3	
Sexo varón	108(59,7%)	15 (71,4%)	0,29
Factores de riesgo SARM-AH			
Hospitalización 6 meses previos (n=199)	61(34%)	6(28,6%)	0,8
Portador de catéter o sondaje	5(2,8%)	1(4,8%)	0,49
Inmunodeficiencia/ enfermedad crónica	7(3,9%)	1(4,8%)	0,59
Infección SARM 12 meses previos (n=134)	4 (3%)	0	1
Factores de riesgo de SARM en la comunidad			
Antibióticos en 6 meses previos (n=185)	67 (40,4)	10(52,6)	0,3
Antibióticos en proceso actual (n=199)	46 (25,8%)	6 (28,6%)	0,78
Lesión cutánea (n=149)	51 (39%)	8 (47%)	0,43
Lesión/infección familiar (n=123)	13 (10,5)	0	0,59
Dermatitis atópica (n=149)	17 (13%)	2 (12%)	0,95
Nacionalidad extranjera	21 (11,6)	3 (14,3%)	0,72
Familia extranjera (n=193)	70 (40,6%)	14 (66,7%)	0,01
Ecuatoriana	20 (11,6%)	9 (47,4%)	< 0,001
Madre ecuatoriana	17 (9,8%)	9 (47,4%)	< 0,001
Padre ecuatoriano	20 (11,6%)	9(47,4%)	< 0,001
Otros	50 (29%)	5 (23,8%)	0,61

Pero, aunque las diferencias no fueron significativas, se observó que la edad media de los niños con infecciones por SARM fue mayor ($p = 0,06$), por lo que se decidió analizar por grupos de edad (tabla 28).

Tabla 28. Infecciones SASM y SARM por grupos de edad.

	SASM 181	SARM 21	p
Neonatos	29 (16%)	1 (4,8%)	0,33
Lactantes (1-24m)	58 (32%)	4 (19%)	0,22
2-6años	50 (27,6%)	10 (47,4%)	0,06
6-11 años	29 (16%)	1(4,8%)	0,33
>11 años	15(8,3)	5(23,8%)	0,02

Las infecciones por cepas resistentes fueron más frecuentes en adolescentes (25% vs 8,8%, OR= 2,4 IC95%: 0,9-5,9, $p = 0,02$).y en el grupo de edad comprendido entre 2 y 6 años, aunque en este caso la diferencia no fue estadísticamente significativa (47% vs 28%, $p = 0,06$).

En el grupo de infecciones SARM, la frecuencia de niños de familias extranjeras fue significativamente mayor (66,7% vs 44,5 % $p = 0,012$), siendo el 60% (9/14) de estas familias procedentes de Ecuador. El porcentaje de niños con madre o padre de origen ecuatoriano fue significativamente superior en el grupo de infecciones por cepas resistentes a metilicina (47,4% vs 11,5%, $p < 0,001$). Al excluir del análisis a las familias ecuatorianas, no se encontraron diferencias significativas en la proporción de familias extranjeras en ambos grupos (41,7% en SARM vs 37,7 % en SASM, $p = 0,4$).

Para ver esta asociación desde otro punto de vista se comparó la frecuencia de SARM por nacionalidad de las familias. Las infecciones por SARM fueron más frecuente en niños de familia extranjera (15,3% vs 6,9%, OR = 3,5; IC 95%: 1,2-10,2; $p = 0,027$), pero al excluir las infecciones en niños de familia ecuatoriana, la frecuencia de SARM fue similar a la encontrada en niños de familia española (8% vs 6,9 %, $p =$

0,51). Según los datos de nuestra serie las infecciones por SARM son más frecuentes en niños de familia ecuatoriana que en niños de familia española (31% vs 6,9%, OR = 6,1; IC 95%: 2-18, p = 0,001). En la tabla 29 describen los porcentajes de infecciones por SARM por nacionalidad de las familias

Tabla 29. Frecuencia de infecciones por SARM por nacionalidad de las familias

Familias	n	SARM
Española	102	7 (6,9%)
Extranjera	91	14 (15,3%)
Ecuatoriana	29	9 (31%)
Extranjera no ecuatoriana	62	5 (8%)
China	2	2 (100%)
Argelina	1	1(100%)
Búlgara	3	2 (67%)

De los 9 casos de infecciones por SARM en niños de familias ecuatorianas, 5 fueron asociadas al hospital y 4 a la comunidad. El estudio de las características moleculares de los aislados considerados como asociados al hospital mostró que 3 eran ST8 LPV (+), uno ST8 LPV (-), y uno ST5 LPV (-). En el apartado anterior, al analizar las infecciones SARM-AH y SARM-AC, ya se comentó la mayor frecuencia de niños de familias ecuatorianas en el grupo de infecciones asociadas al hospital. Se decidió analizar un poco más este hecho, y se compararon las frecuencias de aislamientos de SARM en las infecciones asociadas a la comunidad y asociadas al hospital en este grupo. El 71% (5/7) de los aislamientos de SA-AH procedentes de niños de familia ecuatoriana fueron resistentes a meticilina, mientras que sólo lo fueron el 18% (4/22) de los SA-AC (OR= 11,2; IC95%: 1,58-80; p= 0,01). Aunque la diferencia es significativa, el intervalo de confianza es amplísimo, lo que no permite sacar conclusiones. Se realizó también esta comparación en el resto de las familias, sin encontrarse diferencias (tabla 30).

Tabla 30. Frecuencia de aislados SARM en las infecciones asociadas a la comunidad (AC) y asociadas al hospital (AH) por nacionalidad de las familias

Familias	% SARM en infecciones AC	% SARM en infecciones AH	p
Española	6 /79 (7,6%)	1/23 (4,5%)	0,59
Extranjera	9 /72 (12,5%)	5/19 (26%)	0,15
Ecuatoriana	4/22 (18%)	5/7 (71%)	0,01
No ecuatoriana	5/54 (9,2%)	0	-

Los datos recogidos en esta tabla también muestran que la frecuencia de aislamientos SARM en niños de familias ecuatorianas fue mayor que en niños de familia española, tanto en infecciones asociadas al hospital (71% vs 4,5%, $p < 0.01$), como en infecciones asociadas a la comunidad (18% vs 7,6%, $p = 0,14$), aunque las diferencias en este caso último caso no fueron significativas.

7. Características epidemiológicas de las infecciones por *S. aureus* LPV (+) y LPV (-) de inicio en la comunidad

Al comparar las características epidemiológicas de las infecciones de inicio en la comunidad producidas por *S. aureus* LPV (+) y LPV (-) no se encontraron diferencias significativas en el sexo, presencia de factores de riesgo de infección asociada al hospital o de infección por SARM en la comunidad (tabla 31).

Tabla 31. Características epidemiológicas de las infecciones por *S. aureus* LPV (+) y LPV (-) de inicio en la comunidad

	LPV(-) n=150	LPV(+) n=52	p
Edad (meses)			
Media (DE)	42,3 (45,4)	62 (55,1)	0,006*
Mediana	23,8	42,7	
Rango	0-176,5	0-177,7	
IQ (25-75)	2,9-69,2	18,4-94,2	
Sexo varón	87(58%)	36 (69,2%)	0,29

	LPV(-) n=150	LPV(+) n=52	p
Factores de riesgo de SARM-AH			
Hospitalización 6 meses previos (n=199)	55(37,2%)	12(23,5%)	0,12
Portador de catéter o sondaje	4(2,7%)	2(3,8%)	0,67
Inmunodeficiencia/enfermedad crónica	5(3,3%)	3(5,8%)	0,43
Infección SARM 12 meses previos (n=144)	2 (1,8%)	2(5,6%)	0,32
Factores de riesgo de SARM en la comunidad			
Antibióticos en 6 meses previos(n=185)	56 (40,6%)	21(44,7%)	0,62
Antibióticos en proceso actual (n=199)	38 (25,5%)	14 (28%)	0,71
Lesión cutánea (n=149)	43 (39%)	16 (41%)	0,81
Lesión/infección familiar (n=133)	8 (7,9%)	5 (15,6%)	0,2
Dermatitis atópica (n=149)	15(13%)	4 (11,7%)	0,9
Niño extranjero	11 (7,3%)	13 (25%)	0,001
Familia extranjera (n=193)	62(44%)	29 (56,9%)	0,11
Ecuatoriana	20 (14,2%)	9 (17,6)	0,55

*p = 0,174 si se excluyen neonatos.

Sin embargo, se observó que la edad media de los niños con infecciones por cepas LPV (+) era significativamente superior, por lo que se realizó también el análisis por grupos de edad. Como se puede ver en la tabla 32, las infecciones por cepas LPV (+) fueron más frecuentes entre los 2-6 años (p = 0,05) y en adolescentes (p = 0,06): y significativamente menos frecuentes en neonatos (p = 0,01)

Tabla 32. Infecciones por *S. aureus* LPV (+) y LPV (-) por grupos de edad.

	LPV (-) n=150	LPV (+) n= 52	p
Neonatos	28 (18,7%)	2 (3,8%)	0,01
Lactantes (1-24m)	49 (32,7%)	13 (25%)	0,3
2-6años	39 (26%)	21 (40,4%)	0,05
6-11 años	24 (16%)	6 (11,5 %)	0,44
>11 años	10 (6,7%)	10(19,2%)	0,06

También se encontraron diferencias en la proporción de niños extranjeros, siendo en el grupo de infecciones causadas por cepas LPV (+) significativamente superior (25% vs 7,3% $p = 0.001$).

La presencia de la Leucocidina de Panton-Valentine fue más frecuente en las infecciones de niños nacidos fuera de España (75% vs 22%, OR = 4,2; IC 95%: 1,7-10,1; $p = 0.001$), sin embargo la frecuencia de aislados LPV (+) entre niños españoles y ecuatorianos fue similar (22% vs 25%). En la tabla 33 se refleja la frecuencia de LPV por país de nacimiento del niño.

Aunque todos los niños nacidos fuera de España tenían algún padre de nacionalidad extranjera, no se encontró que las infecciones LPV (+) fueran significativamente más frecuentes en caso de familias extranjeras (31,8% vs 22,3% $p = 0,11$). No se encontraron diferencias en la frecuencia de LPV (+) entre los aislados procedentes de familia extranjera ecuatoriana y no ecuatoriana (31% vs 32%).

Tabla 33. Frecuencia de infecciones LPV (+) por país de nacimiento del niño

País de nacimiento del niño	n	LPV (+) n=52
España	178	39 (22%)
Extranjeros	24	13 (75%)
Ecuador	8	2 (25%)
Bolivia	3	2 (66,7%)
Argentina	2	1(50%)
Francia	1	1(100%)
Ucrania	2	2(100%)
Marruecos	3	2(66,7%)
Bulgaria	1	0
Rumania	1	0
Extranjero NC	3	3(100%)

El análisis excluyendo los casos producidos por SARM, mostró también la mayor frecuencia de infecciones LPV (+) en niños extranjeros (68,7% vs 21%, $p < 0,001$).

8. Características clínicas de las infecciones por SA-AC. Papel de la resistencia a meticilina y LPV en la gravedad de las infecciones

Aunque no se objetivó que la presencia de factores de riesgo de infección asociada al hospital determinase diferencias en la clínica o evolución de las infecciones por *S. aureus* en la comunidad, y tampoco se vio que existieran diferencias en la frecuencia de resistencia a meticilina y presencia de LPV entre los aislamientos asociados a la comunidad y al hospital, el estudio del papel de la LPV y de la resistencia a meticilina en la gravedad de las infecciones se centró en las infecciones asociadas a la comunidad (SA-AC), con la idea de evitar la posible confusión derivada de incluir las infecciones asociadas al hospital (SA-AH).

Las infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) constituyeron el 83% (131/158) de las infecciones por SA-AC recogidas. El 58% (76) de las IPTB por SA-AC fueron superficiales, principalmente impétigo e infección de heridas; y el 42% celulitis/abscesos, (8 celulitis, 47 abscesos). El 11,4% (15/131) de estas infecciones fueron producidas por cepas resistentes a meticilina (IC 95%: 7,1-18%). Todas las infecciones producidas por SARM-AC fueron IPTB. La presencia de LPV se objetivó en el 27,5 % (36) de los casos (IC 95%: 20,6-35,7%).

En cuanto a las **infecciones invasivas por SA-AC**, el 11% (3/27) fueron producidas por cepas LPV (+), y todas eran sensibles a meticilina.

A continuación se presentan los resultados del análisis de las características clínicas de las infecciones por SA-AC en función de la resistencia a meticilina y presencia de LPV.

8.1. Características clínicas de las infecciones por *S. aureus* asociado a la comunidad en función de la resistencia a meticilina

Al comparar las características clínicas de las infecciones producidas por SASM-AC y SARM-AC (tabla 34), en el análisis univariante se objetivó que las infecciones producidas por SARM fueron con mayor frecuencia abscesos/celulitis ($p = 0,01$). Si se analizan de forma más detallada los diferentes tipos de infección, solo los abscesos fueron más frecuentes (60% vs 26,6%, OR = 4,4; IC95%: 1,4-13,5; $p = 0,007$). Sin embargo, el análisis multivariante (tabla 36) no confirmó que la resistencia a meticilina sea un factor que determine de forma independiente la mayor formación de abscesos (OR= 2,3; IC95%: 0,7-7,8; $p = 0,16$).

Tabla 34. Características clínicas de las infecciones por SASM-AC y SARM-AC

	SASM n=143	SARM n=15	p
Tipos de infección			
IPTB superficiales	71 (49,3%)	5 (33,3%)	0,23
Herida no quirúrgica	11 (15,5%)	2 (13,3%)	0,56
Impétigo	44 (30,7%)	2 (13,3%)	0,23
Foliculitis	1 (0,7%)	1 (6,7%)	0,18
Panadizo	7 (4,9%)	0	-
Conjuntivitis	3 (2,1%)	0	-
Otitis	5 (3,5%)	0	-
Absceso/celulitis	45 (31,5%)	10 (66,7%)	0,01
Absceso	38 (26,6%)	9 (60%)	0,007
Celulitis	7 (5,9%)	1 (6,7%)	0,56
Infecciones invasivas	27 (20,3%)	0	-
Osteomielitis	5 (3,5%)		
Artritis	2 (1,4%)		
Mastitis neonatal	3 (2%)		
Onfalitis neonatal	9 (6,3%)		
Bacteriemia	4 (5,7%)		
Otros	4 (5,7%)		
Fiebre	46(32,2%)	4 (26,7%)	0,78
PCR (mg/dl)			
Media (DE)	3 (4,5)	6,7 (9,5)	0,37
Ingreso	47(32,9%)	5 (33,3%)	1
Drenaje	46 (32,2%)	9 (60%)	0,04

Las infecciones SARM-AC se asocian con mayor necesidad de drenaje (60% vs 32,2%, $p = 0,04$) por la mayor frecuencia de abscesos que producen.

No se encontraron diferencias significativas en la presencia de fiebre, elevación de PCR, frecuencia de ingresos ni en la evolución de las infecciones (duración del ingreso, días de tratamiento antibiótico ni días hasta la curación).

8.2. Características clínicas de las infecciones por SA-AC LPV (+) y SA-AC LPV (-)

Al comparar las características clínicas de las infecciones por SA-AC LPV (+) y SA-AC LPV (-) (tabla 35), se objetivó que las infecciones producidas SA-AC LPV (-) fueron con más frecuencia IPTB superficiales (52,9% vs 33,3%, OR= 1,1; IC95%: 1,1-4,8; $p = 0,04$). La foliculitis fue el único tipo de infección superficial más frecuente en caso de presencia de esta toxina. El resto de infecciones superficiales fueron más frecuentes en el grupo SA-AC LPV (-), especialmente el impétigo (33,6% vs 15,4%, $p = 0,04$). Las infecciones invasivas también fueron más frecuentes en el grupo LPV (-), sin diferencias estadísticamente significativas (20,2 vs 7,7%, $p = 0,09$). Esta mayor frecuencia de infecciones invasivas también se objetivó al excluir las infecciones neonatales (11,2 % vs 7,7 %).

Las infecciones producidas por SA-AC LPV (+) fueron con más frecuencia abscesos/celulitis ($p < 0.001$), pero al analizar específicamente los tipos de infección sólo los abscesos fueron más frecuentes en este grupo (56,4% vs 21%, OR = 4,9; IC95%: 2,5-10,5; $p < 0,001$).

Las infecciones SA LPV (+) necesitaron drenaje con más frecuencia (56,4% vs 27,7%, $p < 0.001$) y presentaron mayor elevación de PCR (7 mg/dl vs 3 mg/dl $p = 0,03$) que las infecciones LPV (-).

También se objetivó mayor frecuencia de fiebre en caso de presencia de esta toxina, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (44% vs 28%, $p = 0,06$).

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de ingresos ni en la evolución de las infecciones (duración del ingreso, días de tratamiento antibiótico, días hasta la curación).

Tabla 35. Características clínicas de las infecciones asociadas a la comunidad por *S. aureus* LPV (+) y LPV (-)

	LPV (-) n= 119	LPV (+) n = 39	p
Tipos de infección			
IPTB superficiales	63 (52,9%)	13 (33,3%)	0,04
Herida	9 (7,6%)	4 (10,3%)	0,74
Impétigo	40 (33,6%)	6 (15,4%)	0,04
Foliculitis	0	2 (5,1%)	-
Panadizo	6 (5%)	1 (2,6%)	1
Conjuntivitis	3 (2,5%)	0	-
Otitis	5 (4,2%)	0	-
Absceso/Celulitis	32 (26,9%)	23 (59%)	<0,001
Absceso	25 (21%)	22 (56,4%)	<0,001
Celulitis	7 (5,9%)	1 (2,6%)	0,68
Invasivas	24 (20,2%)	3 (7,7%)	0,09
Osteomielitis	3 (2,5%)	2 (5,1%)	0,59
Artritis	2 (1,4%)	0	-
Mastitis neonatal	3 (2,5%)	0	-
Onfalitis neonatal	9 (7,5%)	0	-
Bacteriemia	4 (2,8%)	0	-
Otros	3 (2,5%)	1 (2,6%)	-
Fiebre	33 (27,7%)	17 (43,6%)	0,06
PCR (mg/dl)			
Media (DE)	3,2 (2,8)	7 (6,58)	0,03
Drenaje	33 (27,7%)	22 (56,4%)	0,001
Ingreso	37 (31%)	15 (38,5%)	0,39

a) Papel de la LPV como factor determinante en la formación de abscesos

Las variables resistencia a meticilina y presencia de LPV se incluyeron en un análisis multivariante para determinar qué factor era el que se correlaciona de forma independiente con la formación de abscesos.

Sólo la presencia de LPV mantuvo asociación significativa de forma independiente con la formación de abscesos, mientras que la resistencia a meticilina perdió dicha significación (tabla 36).

Tabla 36. Análisis multivariante de la formación de abscesos en las infecciones por *S. aureus* asociadas a la comunidad.

Variable	OR	IC95% de la OR	p
Resistencia a meticilina	2,3	0.7-7,8	0,16
Presencia de LPV	4,1	1,8-9,2	0,001

b) Presencia de abscesos como factor determinante de la mayor necesidad de drenaje, elevación de PCR y presencia de fiebre

La mayor necesidad de drenaje de las infecciones por SA-AC LPV (+) es debida a la mayor frecuencia de abscesos que producen, medida terapéutica empleada en este tipo de infecciones. Es posible que la mayor elevación de PCR y tendencia a presentar e fiebre que se objetivó, fuera también debida a la mayor frecuencia de abscesos, pero no se podía excluir la posibilidad de que fuera por la LPV. Por ello, se realizó el siguiente estudio, centrado en las IPTB por los pocos casos de infecciones invasivas registrados.

Se compararon si los abscesos producidos por SA-AC LPV (+) y SA-AC LPV (-) y, como se puede ver en la tabla 37, los abscesos producidos por SA-AC LPV (+) presentaban mayor elevación de PCR y fiebre que los producidos por SA-AC LPV (-),

sin embargo las diferencias no fueron significativas. Lo mismo sucedía en las infecciones superficiales.

Tabla 37. Elevación de PCR y presencia de fiebre en abscesos e infecciones superficiales en función de la presencia de la LPV

	LPV(-)	LPV (+)	p
Abscesos	n=25	n= 22	
Fiebre	7(28%)	11 (50%)	0,12
PCR mg/dl (DE)	3,6 (3,4)	6,9 (7,8)	0,52
IPTB superficiales	n=63	n=13	
Fiebre	9 (14,4%)	4 (30,8)	0,22
PCR mg/dl (DE)	1,3 (2,4)	1,6*	0,93

*solo 1 caso tenía analítica

La presencia de fiebre y elevación de PCR fue mayor en los abscesos que en las infecciones superficiales, tanto en el grupo de infecciones causadas por cepas LPV (+) como por cepas LPV (-), pero sin diferencias significativas (tabla 38).

Tabla 38. Elevación de PCR y presencia de fiebre en las infecciones por *S. aureus* LPV (+) y LPV (-) comparando abscesos e infecciones superficiales

	Abscesos	IPTB superficiales	p
LPV (-)	n= 25	n= 63	
Fiebre	7(28%)	9 (14,3%)	0,13
PCR mg/dl (DE)	3,6 (3,2%)	1,3 (2,4)	0,32
LPV (+)	n= 22	n= 13	
Fiebre	11 (50%)	4 (30,8)	0,22
PCR mg/dl (DE)	1,6*	6,9 (7,7)	0,55

*sólo 1 caso tenía analítica

Por otro lado, el análisis univariante mostró que los abscesos presentaron fiebre con mayor frecuencia que las infecciones superficiales (59,6 % vs 17%; OR = 3,2; IC95%: 1,3-6,9; p = 0,01). También se asociaron con mayor elevación de PCR, pero las diferencias no fueron significativas (p = 0,2).

Finalmente, se realizó un análisis multivariante en el que se incluyeron la presencia de LPV y la presencia de abscesos para determinar qué factor es el que se asocia de forma independiente con la presencia de fiebre (tabla 39). El estudio de la elevación de PCR no se realizó por el poco número de casos que tenían analítica.

Tabla 39. Análisis multivariante de la presencia de fiebre en las infecciones por *S. aureus* asociadas a la comunidad

Variable	OR	IC95% de la OR	p
LPV	2,3	0,95-5,6	0,07
Absceso	2,6	1,05-6,5	0,04

Los resultados obtenidos muestran que la presencia de abscesos determina mayor frecuencia de fiebre en las IPTB producidas por *S. aureus*, mientras que no se pudo demostrar que la presencia de LPV se asocie de forma independiente con la aparición de fiebre. Sin embargo, teniendo en cuenta que el grado de significación estadística en ambos casos es similar; y por otro lado, que la realización de este análisis estadístico es cuestionable ya que ambas variables están relacionadas (la presencia de LPV determina mayor frecuencia de abscesos), no se pueden realizar afirmaciones basadas en estos datos estadísticos.

9. Infecciones neonatales por *S. aureus* de inicio en la comunidad

Se registraron 30 casos de infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad en niños < de 1 mes, consideradas el 93,3% (28) como asociadas a la comunidad y el 6,7% (2) al hospital. El 53,3% (16) fueron varones y la edad media en el momento de la consulta fue de 12 días de vida (DE 0,3). Solo un neonato (3,3%) tenía el antecedente de lesión cutánea materna. Las infecciones más frecuentes fueron las onfalitis, seguidas del impétigo y abscesos (tabla 40).

Tabla 40. Tipos de infecciones por *S.aureus* de inicio en la comunidad en neonatos

Tipo de infección	n = 30
IPTB superficial	10 (33,3 %)
Herida no quirúrgica	1 (3,3%)
Impétigo	7 (23,3%)
Conjuntivitis	2 (6,6%)
Abscesos*	5 (16,7%)
Infecciones invasivas	15 (50%)
Mastitis	3 (9,9%)
Onfalitis	9 (30%)
Bacteriemia	2 (6,6%)
Otros	1 (3,3%)

**No se diagnosticó ningún caso de celulitis.*

El 93% (28) de las infecciones por *S. aureus* en neonatos fueron por cepas sensibles no productoras de LPV. Sólo un aislado fue resistente a meticilina y dos fueron LPV (+) (tabla 41). Los 12 casos de onfalitis/mastitis fueron por cepas SASM LPV (-).

Tabla 41. Resistencia a meticilina y presencia de LPV en los aislados de neonatos

	LPV (-)	LPV (+)	Total
SASM	28	1	29 (96,7)
SARM	0	1	1 (3,3 %)
	28 (93,3 %)	1 (6,7%)	30

Al comparar las infecciones en neonatos con el resto de niños (tabla 42), se observó que los aislados LPV (+) fueron menos frecuentes en neonatos (6,7% vs 29%, $p = 0,01$). Esta diferencia no fue significativa cuando se excluyeron los casos de onfalitis/mastitis (11% vs 29%, $p = 0,7$).

En este grupo de edad los abscesos fueron menos frecuentes (16,7 % vs 38,4 %, $P = 0,02$), y las infecciones invasivas más frecuentes que en niños mayores (50% vs 10,5 %, $p < 0,001$). Al excluir del análisis los casos de mastitis (3) y onfalitis (9),

clasificados como infecciones invasivas, y que suponen el 40 % de las infecciones neonatales recogidas, no se objetivaron diferencias en la frecuencia de abscesos (27,8% vs 38,4%, $p = 0,43$) ni de infecciones invasivas (16,7% vs 10,5%, $p = 0,16$).

Tabla 42. Características clínicas y microbiológicas de las infecciones neonatales por *S. aureus* en la comunidad comparadas con las infecciones no neonatales

	Neonato n=30	No neonato n=172	p
LPV (+)	2 (6,7%)	50 (29,1%)	0,01
SARM	1 (3,3%)	20 (11,6%)	0,33
Tipo de infección			
IPTB superficial	10(33,3%)	88 (51,2%)	0,07
Celulitis/Abscesos	5(16,7%)	66(38,4%)	0,02
Invasivas	15(50%)	18(10,5%)	<0,001

VI. DISCUSIÓN

La emergencia de SARM en la comunidad tiene implicaciones clínicas importantes, sin embargo, hay pocos datos en España. La mayoría de las publicaciones, se limitan a casos aislados o series pequeñas, y los pocos estudios realizados con mayor número de pacientes están orientados solamente a determinar la prevalencia de SARM-AC y SA-AC LPV (+) en la comunidad.

Este es el estudio prospectivo con mayor número de pacientes realizado en población pediátrica hasta el momento en nuestro país, que analiza las infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad, desde un punto de vista epidemiológico, clínico y microbiológico durante un periodo de 3 años, lo que aporta una visión más completa de la situación actual. Se ha realizado en el servicio de urgencias pediátricas de un hospital terciario, donde las infecciones por *S. aureus* son un motivo de consulta frecuente.

1. Epidemiología de las infecciones por *S. aureus* en la comunidad

La tasa de infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad objetivada en este estudio fue de 11 infecciones por 10.000 consultas en urgencias. Es posible que exista una tendencia ascendente en la frecuencia de infecciones por *S. aureus*, asociado principalmente a un aumento de las infecciones por cepas sensibles, pero son pocos años para sacar conclusiones. Al inicio del estudio se explicó al personal que trabaja en la urgencia pediátrica la importancia de la recogida de cultivos en caso de sospecha de infección por *S. aureus*, por lo que es posible que este pequeño aumento observado sea porque se hayan diagnosticado más casos. La tasa de infecciones por SARM se mantuvo estable a lo largo del estudio (1 caso por 10 000 consultas).

Es difícil conocer la frecuencia real de infecciones por *S. aureus*, principalmente porque no se realiza el diagnóstico microbiológico en muchas ocasiones. En adultos, en uno de los estudios más importantes de infecciones por *S. aureus* realizado en un servicio de urgencias, en el que sólo se incluyeron IPTB, la tasa de infección por *S. aureus* estimada fue de 3,4 casos por 10 000 consultas [26]. Teniendo en cuenta que las IPTB suponen aproximadamente el 90% de las infecciones por *S. aureus*, la tasa observada en nuestro estudio, en el que se incluyen infecciones invasivas (16%), es claramente superior. No se han encontrado tasas de infección por *S. aureus* en urgencias referidos a población pediátrica con los que poder comparar.

Al estudiar la distribución anual de las infecciones por *S. aureus* se objetivó el predominio en los meses de verano, lo que coincide con otros estudios [23,38]. Este hecho probablemente tenga relación con la mayor frecuencia de infecciones cutáneas en la época estival, debido a que la piel está más expuesta a agresiones, especialmente en niños, lo que hace que sean más frecuentes las lesiones cutáneas y secundariamente su infección.

1.1. SARM como causa de infecciones de inicio en la comunidad

La prevalencia de SARM en la población pediátrica atendida en el Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital 12 de Octubre de Enero del 2007 a Diciembre del 2009 fue del 10,4%. La mayoría de las infecciones por SARM se dieron en niños sin factores de riesgo asociados al hospital (79%), lo que indica que se ha producido un aumento del porcentaje de infecciones por SARM asociadas a la comunidad (SARM-AC) respecto al 2006, cuando el 42% de los SARM aislados en este hospital procedentes de la comunidad pertenecían a niños con factores de riesgo (SARM-AH)

[53]. Si nos centramos en las infecciones asociadas a la comunidad, la prevalencia de SARM-AC objetivada fue del 9,5 %, porcentaje similar al del medio hospitalario [302].

Broseta et al. publicaron la primera descripción de infección por SARM-AC en España. Era solo una serie de 7 casos pediátricos recogidos entre el 2002 y 2005 en el Hospital 12 de Octubre de Madrid [53]. En el 2007, en un estudio prospectivo realizado por nuestro grupo de trabajo en la urgencia de este hospital, en el que se incluyeron 53 niños con infecciones de piel y tejidos blandos por *S. aureus*, se detectó una prevalencia de SARM-AC del 13% [63]. Siguiendo esta línea de investigación, el presente trabajo, en el que se incluyen tanto IPTB como invasivas, confirma que SARM-AC se ha establecido como causa importante de infecciones en la comunidad, y refleja la situación actual de este patógeno en la población pediátrica del Sur de Madrid. Aunque la tasa de infección por cepas resistentes a meticilina se ha mantenido estable a lo largo de estos 3 años, es necesario monitorizar la posible diseminación de SARM en la comunidad.

Si comparamos la prevalencia de SARM-AC de nuestro estudio con la encontrada en otros hospitales españoles, en concreto con los incluidos en el estudio multicéntrico realizado en población pediátrica durante el 2009, se observa que es similar a la de Barcelona y la Coruña (10-10,5%), y superior a la de Palma de Mallorca 5,2%. Sin embargo, estas cifras son notablemente inferiores al 33% publicado por *Casado et al.* en población adulta [65].

En el momento actual, la situación en España es claramente diferente a lo que sucede en EEUU, donde las infecciones por SARM-AC son mucho más frecuentes. *Kaplan et al.* en un estudio en Tejas que, como el nuestro, recogió las infecciones por *S. aureus* que se presentaron en la urgencia pediátrica de un hospital terciario durante un periodo de 3 años (2001-2003), objetivó un porcentaje de infecciones por SARM-AC

mucho mayor (76%) [23]. En un estudio retrospectivo más reciente que incluyó las infecciones por *S. aureus* en niños ingresados desde 2002 a 2007 en varios hospitales pediátricos de EEUU, la prevalencia de SARM-AC fue todavía mayor (81%) [28].

Sin embargo, la prevalencia de SARM-AC en la población de estudio, y en general en España, es muy superior a la media europea, que de acuerdo a los datos publicados por el EARSS es del 0.03%-1,5% [44,45]. Si nos centramos solo en datos referidos a población pediátrica, los resultados encontrados son similares a los obtenidos en el estudio multicéntrico realizado en el 2010 por nuestro grupo de trabajo en colaboración con otros hospitales europeos, y en el que se objetivó una prevalencia de SARM-AC en urgencias del 12 % [46]. Aunque la situación actual en nuestro país no es tan preocupante como en Grecia, donde un estudio realizado en población pediátrica encontró una prevalencia de SARM-AC del 44%, se destaca que España es uno de los países europeos con cifras publicadas más altas [48].

El estudio de tipificación molecular de los aislamientos de SARM-AC objetivó que la mayoría de ellos pertenecían al tipo clonal ST8-SCCmec IV, lo que coincide con otras publicaciones españolas [57,58,63,80]. Estos resultados confirman que, a diferencia de lo que sucede en el resto de Europa donde el clon predominante pertenece al tipo de secuencia ST80, actualmente el ST8 es el más frecuente en nuestro país, al menos en población pediátrica. Se trata de una cepa relacionada con el clon USA300, el más frecuente en EEUU y actualmente diseminada por todo el mundo. El clon USA300, también ST8, es típicamente ACME positivo. La presencia de esta isla de patogenicidad no se detectó en ninguno de los aislamientos estudiados, lo que coincide con otro estudio que se señala que ACME es muy poco frecuente en los aislados pertenecientes al tipo de secuencia ST8 en España [64].

1.2. SA LPV (+) como causa de infecciones de inicio en la comunidad

La presencia de los genes que codifican la Leucocidina de Panton-Valentine se detectó en el 26% de los aislados de *S. aureus* procedentes de la comunidad, igual que en el estudio previo realizado en la urgencia de este hospital [63]. Esta frecuencia de infecciones por cepas portadoras de la LPV es algo superior a la de otros hospitales españoles (14-15%) [64], y mayor que las publicadas en algunos países europeos. *Holmes et al*, en un estudio realizado en el Reino Unido objetivó la presencia de esta toxina solo en 23 de 470 (4,9%) aislados estudiados [303]. En el estudio europeo que coordinó nuestro grupo de trabajo, y que se ha comentado previamente, la prevalencia de infecciones por SA-AC LPV (+) en población pediátrica fue del 30% [46].

Si tenemos en cuenta que el porcentaje de *S. aureus* portador de la LPV en Europa previo a la emergencia de SARM en la comunidad era en torno al 2%, como objetivó *Prevost et al*. en 1995 [304], estos datos muestran un aumento de las cepas portadoras de esta toxina en los últimos años.

Hay pocos estudios en EEUU que determinen la frecuencia de LPV global en los aislados comunitarios, ya que la mayoría están centrados en la presencia de esta toxina en las cepas SARM-AC.

1.3. Infecciones de piel y tejidos blandos: prevalencia de SARM-AC y SA-AC LPV (+)

Las IPTB son las infecciones más frecuentes producidas por *S. aureus* en la comunidad, por lo que muchas de las publicaciones que describen la frecuencia de cepas resistentes y/o portadoras de LPV se centran en este tipo de infecciones.

En nuestro estudio, el 83% de las infecciones por *S. aureus* asociadas a la comunidad fueron IPTB, en su mayoría causadas por cepas sensibles a meticilina LPV

(-). El 11 % de estas infecciones fueron producidas cepas resistentes a meticilina, y el 25% por cepas portadoras de la LPV. Estos porcentajes son similares a los descritos previamente en este y otros hospital españoles [63,64], pero mucho menores a los de EEUU, donde SARM-AC LPV (+) es la causa más frecuente de IPTB [23,26-28].

La frecuencia de SARM y SA LPV (+) como causa de IPTB asociadas a la comunidad objetivada, es similar a la que encontramos en un estudio realizado en colaboración con 13 centros de 8 países europeos (España, Inglaterra, Lituania, Alemania, Israel, Rumania, Chipre e Italia), en el que la prevalencia de SARM-AC y SA-AC LPV (+) como causas de IPTB en población pediátrica atendida en urgencias fue del 14% y 32% respectivamente [305]. Aunque hay países europeos con cifras mucho menores como Holanda [306,307], donde un estudio realizado entre el 2007-2008 determinó una prevalencia de SARM del 0,9% y de SA LPV (+) del 11%, los resultados de este trabajo reflejan la situación actual de Europa. En este continente las infecciones por SARM-AC son todavía son infrecuentes, pero se está produciendo un aumento de las IPTB causadas por cepas LPV (+), en su mayoría sensibles a meticilina.

Por ejemplo, en Inglaterra, donde la prevalencia de SARM-AC es baja (< 1%), actualmente el 20% de las IPTB están producidas por cepas portadoras de la Leucocidina de Panton-Valentine [308].

1.4. Factores de riesgo de infección por SARM-AC

Se han descrito varios factores de riesgo asociados a infecciones por SARM en la comunidad. En este estudio se evaluaron algunos de los considerados como más importantes [117,309]: la toma de antibiótico en los 6 meses previos, la presencia de lesiones en piel en el paciente o en los familiares y el antecedente de infección por SARM-AC, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre las

infecciones SASM y SARM. Estos resultados muestran que la mayoría de las infecciones por SARM en la comunidad se dan en personas sin ningún factor de riesgo conocido.

Aunque muchos estudios no han encontrado características epidemiológicas que orienten la presencia de infecciones por cepas resistentes [158-159], existen publicaciones que describen mayor frecuencia de infecciones SARM en ciertas edades. *Fridkin et al.* en un estudio en el que se incluyeron pacientes de todas las edades objetivó que estas infecciones fueron más frecuentes en menores de 2 años [27]. Sin embargo, nuestros resultados mostraron que las infecciones por cepas SARM fueron más frecuentes en niños de 2 a 6 años y adolescentes. Aunque los grupos de edad no son iguales, estos resultados son similares a los que describe *Mongkolratthothai et al.* en un estudio norteamericano centrado en población pediátrica, que objetivó que las infecciones por SARM fueron más frecuentes entre los 4 meses y 5 años [310]. En otro estudio que describe las características de las infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad en Grecia, también se objetivó mayor riesgo de infecciones por SARM en niños < de 5 años [311].

Por otro lado, la presencia de lesiones cutáneas compatibles con dermatitis atópica se han recogido de forma específica, por ser muy frecuente en pediatría y haberse propuesto como factor de riesgo de SARM-AC en la literatura [312].

La prevalencia encontrada de dermatitis atópica en la población de estudio fue del 12,7% y no se observó asociación con infecciones por cepas resistentes, lo que coincide con estudios más recientes que no han demostrado mayor frecuencia de colonización ni de infección por SARM-AC en estos casos [313,314].

Sin embargo, se ha encontrado mayor frecuencia de SARM en niños de familias extranjeras, principalmente procedentes de Ecuador, tanto en infecciones asociadas a la comunidad como al hospital. La frecuencia de infecciones por cepas resistentes en niños de familias ecuatorianas fue 5 veces mayor que en familias españolas.

En España, los aislamientos de SARM-AC predominan en población extranjera, sobre todo de origen ecuatoriano. Desde la primera serie de infecciones por SARM-AC publicada, en la que 4 de los 7 niños eran de familia ecuatoriana [53], son varios autores los que han descrito mayor frecuencia de infecciones por SARM-AC, en pacientes de familias extranjeras, principalmente ecuatorianas, tanto en niños como en adultos [58]. *Frick et al.*, en Barcelona, objetivó que 6 de 12 casos de infecciones por SARM-AC fueron en niños extranjeros, 4 de ellos de origen ecuatoriano [56]. Igualmente, *Cerecenedo et al.* en Madrid, objetivó que de 6 de 8 casos de infecciones por SARM-AC, se dieron en niños de origen extranjero, 5 de ellos ecuatorianos [57].

En el estudio previo realizado en la urgencia pediátrica de este hospital, y al que nos hemos referido previamente, al comparar las IPTB asociadas a la comunidad producidas por SARM y SASM, ya se objetivó mayor frecuencia de infecciones por SARM-AC en niños con padres originarios de Ecuador ($p=0,01$) [63]. Este estudio, con mayor número de pacientes que el anterior, confirma que los niños de familia ecuatoriana tienen con mayor frecuencia infecciones por cepas resistentes que los niños españoles (31% vs 7%, $p=0,001$).

En los últimos 10 años se ha producido un importante crecimiento de la población extranjera en nuestro país (Anexo 2). En 2009, según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), la población de Madrid era de 6 millones de habitantes, el 17 % eran extranjeros y, de ellos el 13% de origen ecuatoriano. El Hospital 12 de Octubre, situado en el área sur de Madrid, atiende a una población con un porcentaje de

inmigrantes mucho mayor. El 47 % de los niños que se incluyeron en este estudio pertenecían a familias eran extranjeras, la mayoría ecuatorianas.

Con estos datos se puede decir que la emergencia de SARM en la comunidad en el área Sur de Madrid, está relación con la inmigración ecuatoriana, y por tanto, este colectivo se debe considerar como grupo de riesgo dada la alta prevalencia de SARM encontrada en estas familias (31%). Según un estudio reciente, la prevalencia de SARM en la comunidad en Ecuador, es del 28%, siendo el 74% de los aislados SARM –AC, por lo que se estima una prevalencia de SARM-AC en este país del 20% [36].

La emergencia de SARM en la comunidad asociada a población ecuatoriana en España está apoyada desde el punto de vista de la epidemiología molecular. Está descrita la emergencia del clon ST8 en Latinoamérica [36]. En este estudio, como en los previos realizados en este hospital, la mayoría de los aislados de SARM estudiados (13/19) pertenecían al clon ST8, y por otro lado, la mayoría (8/9) de los aislados de niños de familias ecuatorianas tenían este genotipo. Estos resultados coinciden con los que describen otros autores como *Cercenado et al.* quien en el estudio referido previamente realizado en el Hospital Gregorio Marañón, también en el área sur de Madrid, encuentra que todos los aislamientos de SARM-AC de pacientes ecuatorianos pertenecían a la secuencia ST8 [57,58].

Sin embargo, es necesario hacer algunas consideraciones: en primer lugar, se ha encontrado asociación con el colectivo inmigrante más frecuente en éste área, lo que no excluye que exista mayor frecuencia de SARM en familias de otras nacionalidades, pero que no se haya detectado por el pequeño tamaño de la muestra. Y, aunque se ha descrito la emergencia de SARM-AC asociado a familias ecuatorianas en otros hospitales del Sur de Madrid y en Barcelona (donde el 13% de la población es inmigrante, el 10 % ecuatorianos), es importante tener en cuenta que la inmigración es diferente según las

aéreas geográficas y países, por lo que los resultados encontrados no se deben generalizar. Por ejemplo, un estudio realizado en Suiza, donde el 14% de la población inmigrante procede de Yugoslavia, encuentra mayor frecuencia de SARM en este colectivo [315].

En segundo lugar, la asociación encontrada ha sido con la presencia de algún padre extranjero, no del niño, lo que indica la existencia de transmisión intrafamiliar y la posibilidad de altas tasas de colonización en esta población, como han demostrado otros autores [56]. Esto es importante ya la diseminación de estas cepas, con gran facilidad de transmisión, puede ser rápida en este colectivo [101]. La población inmigrante residente en Madrid (excluyendo la procedente de los países de la Unión Europea) pertenece globalmente a clases sociales con mayor precariedad laboral y rentas más bajas, entre las que se dan con mayor frecuencia circunstancias como el hacinamiento, que favorecen la transmisión de este microorganismo. Sin embargo, el clon ST8 también se ha encontrado en población española. En nuestro estudio todos los aislamientos de SARM procedentes de niños españoles pertenecían a este tipo de secuencia, lo que demuestra que el problema no está limitado al colectivo ecuatoriano, y pone de manifiesto la diseminación de estas cepas en la comunidad.

En tercer lugar, se ha descrito la emergencia simultánea de otros clones de SARM-AC en España [57,80]. En este estudio los aislados SARM-AC procedentes de niños de familias extranjeras no ecuatorianas mostraron gran diversidad clonal (ST80, ST1, ST34, ST30, ST88). En la figura 27 se representan los tipos clonales de los aislamientos de SARM en relación con la procedencia de las familias.

Figura 27. Tipos de secuencia ST de los aislamientos de SARM-AC en relación con la procedencia de las familias



Los estudios de epidemiología molecular han objetivado que los clones más frecuentes son distintos en los 5 continentes. En este sentido se destaca que se ha encontrado relación entre el tipo clonal de estas cepas y la procedencia de las familias. Así el aislado perteneciente al tipo ST80, el más frecuente en Europa, procedía de un niño nacido en Francia, de familia argelina; y la cepa ST30, típica en el Pacífico, de un niño de familia china. El clon ST88, procedente de otro niño chino, es muy infrecuente, pero se describió en países asiáticos. En España solo se notificó un caso [62]. El clon ST1 LPV (-), procedente de un niño de familia búlgara, es frecuente en Australia, pero también se han descrito casos en el norte y centro de Europa [70]. Aunque el clon ST398 se considera actualmente como un posible problema emergente relacionado con SARM en la comunidad, en nuestra serie ninguna de las cepas estudiadas pertenecía a este tipo de secuencia.

Por último, el que los niños de familias de origen extranjero tengan más riesgo de infección por SARM coincide con datos de otras publicaciones europeas que describen la mayor frecuencia de infecciones SARM-AC en población inmigrante. En

un estudio de casos y controles realizado en Dinamarca con el objetivo de identificar posibles factores de riesgo de infecciones por SARM-AC, la nacionalidad extranjera de los pacientes se mostró como el único factor de riesgo independiente de infecciones por SARM-AC (OR=30; IC95% = 3,6-257) [316]. Otro estudio, también de casos y controles realizado en Suiza encuentra los mismos resultados (OR= 7,7; IC95% = 1,62-36, p = 0,01) [309]. Como se ha comentado, y algo en común entre los diferentes colectivos inmigrantes, generalmente procedentes de países menos desarrollados, es que presentan con frecuencia circunstancias consideradas por los CDC como factores de riesgo de transmisión de SARM [67], entre las que destacan el hacinamiento y las malas condiciones higiénicas, que favorecen la adquisición y diseminación de estas infecciones.

También se han comunicado casos aislados relacionados con viajeros internacionales [317,318,319], y se ha publicado un estudio en Suiza que establece el riesgo de SARM en función de las diferentes aéreas geográficas de las que proceden los viajeros, destacando entre los de mayor riesgo los procedentes del Sudamérica [315].

Actualmente la inmigración y los viajes internacionales se pueden considerar como factores de riesgo de infección SARM-AC, responsables de la emergencia y difusión de SARM-AC en Europa.

1.5. Factores de riesgo de infección por *S. aureus* LPV (+)

En este estudio se ha encontrado que existen ciertos grupos de edad en los que son más frecuentes las infecciones por cepas portadoras de la LPV: los niños entre 2 y 6 años y los adolescentes. Nuestro grupo de trabajo había objetivado en estudios previos que estas infecciones parecían ser más frecuentes en niños mayores, pero no se había analizado por grupos de edad [320]. Existen algunas publicaciones en población adulta

que describen mayor frecuencia de infecciones por cepas LPV (+) ciertas edades, pero no se han encontrado trabajos pediátricos que describan esta asociación.

La nacionalidad extranjera del niño se ha asociado al aislamiento de cepas productoras de LPV. Las infecciones SA LPV (+) fueron 3 veces más frecuente en niños nacidos fuera de España. Sin embargo, la frecuencia de aislados LPV (+) entre niños españoles y ecuatorianos fue similar. En la población de estudio sólo 24 niños (12%) habían nacido fuera de España, poco número de casos para poder sacar conclusiones, pero una posible explicación es que las cepas de niños extranjeros sean importadas de países con alta prevalencia de SASM LPV (+). A este respecto, se destaca que hay un estudio que compara las características de los aislados de *S.aureus* causantes de IPTB en diferentes países y objetiva mayor frecuencia de LPV en cepas SASM fuera de EEUU, donde USA300, no es el clon predominante [321].

2. ¿Existen diferencias entre las infecciones por SA-AC y SA-AH?

Como se ha expuesto previamente, la mayoría de las infecciones por *S. aureus* en la comunidad se produjeron en niños sanos sin contacto con el hospital. Sin embargo, existe un porcentaje importante (21%) que si tenían algún factor de riesgo de infección asociada al sistema sanitario, principalmente el antecedente de ingreso o cirugía.

Al comparar las infecciones SA-AC y SA-AH no se encontraron diferencias demográficas ni clínicas significativas. Tampoco se observó mayor frecuencia de aislados resistentes a meticilina ni portadores de LPV en los aislados procedentes de niños con factores de riesgo de infección asociada al hospital. Las infecciones de piel y tejidos blandos fueron las más frecuentes en ambos grupos, destacando el impétigo y los abscesos como infecciones asociadas a la comunidad, y las infecciones de la herida quirúrgica como asociadas al hospital. Las infecciones osteoarticulares fueron las

infecciones invasivas asociadas a la comunidad más frecuentes, mientras que la bacteriemia lo fue en las asociadas al hospital. El hecho de que los niños con factores de riesgo ingresaran con más frecuencia está en probable relación con su patología de base.

Se destaca que el 57% (4/7) de las bacteriemias por *S. aureus* de inicio en la comunidad se dieron en niños sin factores de riesgo, lo que contrasta con lo publicado en la literatura [322].

No se han encontrado datos que comparen infecciones por SA-AC y SA-AH de forma global. Los estudios publicados se centran en las diferencias entre las infecciones SARM-AH y SARM-AC.

2.1. ¿Existen diferencias entre las infecciones SARM-AC y SARM-AH?

Clásicamente se han establecido diferencias epidemiológicas, clínicas y microbiológicas entre las infecciones SARM-AH y SARM-AC [69, 70]. Hay estudios tanto en niños como en adultos [323] que han encontrado diferencias clínicas entre estas infecciones. En un estudio realizado en población pediátrica en Inglaterra, en un área con prevalencia de SARM en la comunidad similar a la encontrada en nuestro estudio (9,3%), la mayoría de las infecciones por SARM-AC eran IPTB (75%), mientras que las más frecuentes en caso de SARM-AH eran las invasivas (62%) [324].

A diferencia de lo descrito en la literatura, en esta serie las infecciones de piel y tejidos blandos fueron las infecciones más frecuentes en ambos grupos, sin haberse encontrado ningún caso de infección invasiva por cepa resistente a meticilina. No se han encontrado diferencias en la forma de presentación de las IPTB por SARM-AC y SARM-AH, en su mayoría abscesos, lo que coincide con un estudio reciente que

demuestra que las IPTB producidas por SARM-AC y SARM-AH son clínicamente indistinguibles [325].

En cuanto al patrón de resistencia antibiótica, los aislados SARM-AH suelen ser multirresistentes, mientras que las cepas SARM-AC normalmente tienen resistencia aislada a meticilina y otros β -lactámicos. Sin embargo, en este estudio los 3 aislados SARM con resistencia asociada a antibióticos no β -lactámicos procedían de niños con infecciones asociadas a la comunidad. En los últimos años se ha descrito un aumento de las resistencias antibióticas en los aislados SARM-AC en todo el mundo. En un estudio reciente que describe los patrones de resistencia de aislados de SARM LPV (+) procedentes de los 5 continentes desde el 2008 al 2010, se objetivaron cepas multirresistentes en todas las regiones, con una prevalencia máxima del 35% en el sur de Europa [326].

Se destaca que estos 3 aislados procedían de niños de familia extranjera (2 chinas y 1 búlgara). El estudio de las características moleculares mostro que los 3 aislados pertenecían a clones diferentes ST34, ST30 y ST88. Es llamativo que los dos únicos niños de familia china de nuestra serie tuvieran infección por SARM-LPV (+) multirresistente, lo que puede tener relación con clones originarios en China, donde las tasas de multirresistencia publicadas son muy altas. En algunas regiones como Pekín, el 100% de los aislados SARM-AC son multirresistentes [40].

Aunque los pocos casos registrados, no permiten sacar conclusiones sobre un posible aumento de resistencias de SARM-AC en nuestra zona, ni de la mayor frecuencia de aislados multirresistente en población extranjera, se considera necesario mantener la vigilancia.

A diferencia de lo descrito clásicamente en la literatura, pero en la línea de los estudios más actuales [143,327], no se ha encontrado mayor frecuencia de LPV en los aislados SARM-AC frente a los SARM-AH, ni diferencias en el tipo de SCCmec. El SCCmec fue en todos los casos tipo IV.

Este estudio pone de manifiesto que cada vez es más difícil distinguir las cepas SARM-AH y SARM-AC por la clínica, y que los marcadores genéticos clásicos como la presencia de los genes que codifican la LPV y del SCCmec tipo IV no ayudan a diferenciarlas. En este sentido las técnicas de biología molecular han supuesto un avance para poder distinguirlos. Los resultados de tipificación molecular de los aislados clínicos de SARM estudiados mostraron que la mayoría de ellos pertenecían al mismo tipo clonal (ST8-SCCmec IV-agr1), tanto en las infecciones asociadas al hospital como a la comunidad. Este hecho podría indicar que infecciones consideradas como asociadas al hospital por la presencia de factores de riesgo tienen realmente su origen en la comunidad. A este respecto, es posible que muchos de los estudios que no incluyen las infecciones en niños con factores de riesgo asociados al hospital estén subestimando la frecuencia real de cepas resistentes a meticilina en la comunidad.

Además, el que no se hayan encontrado diferencias entre las infecciones asociadas a la comunidad y al hospital tiene su implicación desde un punto de vista práctico. De acuerdo a los resultados de nuestro estudio es importante destacar que la actitud en urgencias ante un niño con sospecha de infección por *S. aureus* no debe depender de la existencia o no de los clásicos factores de riesgo de infección asociada al hospital, ya que no se ha demostrado que su presencia determine diferencias en este tipo de infecciones.

Por último, se pensó que el porcentaje tan elevado de infecciones asociadas al hospital por cepas resistentes en niños ecuatorianos estuviera en relación con un mismo

clon de SARM. Sin embargo, el estudio de tipificación molecular de los aislados mostro que solo 3 de los 5 casos pertenecían al mismo tipo clonal: ST8 LPV (+). Los otros 2 casos fueron ST5 LPV(-) y ST8 LPV (-).

3. Asociación entre la resistencia a meticilina y presencia de LPV en los *S. aureus* aislados en la comunidad

En este estudio se demuestra la asociación entre la resistencia a meticilina y presencia de LPV, ampliamente descrita en la literatura [19, 70]. Como en otros trabajos [26, 47, 63], los aislados SARM fueron más frecuentemente portadores de LPV que los SASM, y los aislados LPV (+) fueron resistentes a meticilina con más frecuencia. Esta asociación es importante desde un punto de vista clínico, y se debe tener presente para el manejo y tratamiento de las infecciones pos *S. aureus* en la comunidad.

El que las cepas resistentes a meticilina sean portadoras con frecuencia de la leucocidina de Panton-Valentine, explica el aumento descrito del infecciones LPV (+) en los últimos años en todo el mundo, principalmente en EEUU, donde la mayoría (60-100%) de los aislamientos de SARM-AC son portadores de los genes que codifican esta toxina [19,26]. En Europa, la frecuencia de LPV entre los aislados SARM está en aumento pero es globalmente menor. Las cifras publicadas varían entre el 8%, y el 100% según los diferentes estudios y aéreas geográficas [25]. En Inglaterra, Francia y Finlandia entre el 20 y el 30 % de los aislados SARM-AC son portadores de la LPV [328,329,330], mientras que en Grecia, en un estudio realizado en población pediátrica el 68% de los SARM-AC eran LPV (+) [311].

En España, excluyendo el estudio de *Manzur et al.* que incluye un gran porcentaje de pacientes colonizados por SARM, y en el que solo el 1,5% de los SARM fueron LPV (+), las cifras publicadas oscilan entre 11% y el 100%, siendo en la mayoría

de los casos mayores del 60% [60,61]. El dato más reciente lo aporta el SNRCS, que realizó un estudio de biología molecular de las cepas de SARM AC recibidas del 2004 al 2010, y encontró que el 91% de los aislados eran LPV (+) [80].

En la población de estudio, el 67% de los aislados SARM y SARM-AC fueron portadores de LPV, cifra similar a las publicadas previamente en este hospital y otros hospitales españoles, mayor que la media Europea, similar a la de Grecia y cercana a las cifras de EEUU. Si comparamos estos datos con los aportados en el 2002 por SNRCS en el que solo encontraron 1 aislamiento de SARM (3%) que fue LPV (+), se demuestra el aumento de la presencia de la LPV en las cepas SARM-AC en nuestro país.

Sin embargo, aunque la presencia de esta toxina se ha asociado a las cepas resistentes a meticilina, la mayoría (73%) de los aislados LPV (+) en esta población fueron sensibles a meticilina. Es importante destacar que el 33% de los aislados SARM fueron LPV (-); y por otro lado, un porcentaje importante de SARM (20%) tenían los genes de la LPV. Estos resultados ponen de manifiesto que esta toxina no es exclusiva de SARM, y que su presencia está aumentando entre las cepas SARM, como se ha descrito anteriormente.

Por último, aunque la mayoría de los autores han objetivado que la presencia de LPV es más frecuente entre las cepas resistentes, existe algún estudio como el de *Shallcross et al.* en Londres, que describen mayor frecuencia de esta toxina entre cepas sensible (9% vs 0,8%) [312]; lo que remarca la importancia de esta toxina también entre cepas sensibles a meticilina.

4. Papel de la resistencia a meticilina y LPV en la gravedad de las infecciones por *S. aureus* asociadas a la comunidad

Muchos artículos discuten las diferencias clínicas de las infecciones asociadas a la comunidad causadas por cepas sensibles y resistentes a meticilina, y el papel de la leucocidina de Pantón-Valentine en la gravedad de las mismas. Este estudio, dentro de sus limitaciones, aporta evidencias importantes en estos aspectos.

4.1. ¿Son las infecciones por SARM-AC más graves que las producidas por SASM-AC?

Desde un principio se ha considerado que las infecciones causadas por SARM-AC son más graves que las producidas por SASM-AC. Sin embargo, actualmente no hay evidencia de que las cepas resistentes a meticilina sean más virulentas que las sensibles.

Herold et al., en una de las primeras comunicaciones pediátricas de infecciones por SA-AC no encuentra diferencias al comparar las infecciones adquiridas en la comunidad por cepas SASM y SARM en niños ingresados [14]. Posteriormente *Sattler et al.* en un estudio prospectivo realizado en un hospital pediátrico de Tejas en el 2000, compara las características clínicas de 144 infecciones producidas por SARM-AC (63) y SASM-AC (81), y tampoco no objetiva diferencias entre ambos grupos, excepto la mayor frecuencia de infecciones invasivas en caso de cepas sensibles a meticilina (30 % vs 11%, $p = 0,001$) [160]. *Kaplan et al.*, en el estudio al que nos hemos referido previamente describe también que las cepas SASM producen con mayor frecuencia que las SARM infecciones invasivas ($p < 0,001$) [23].

Desde la emergencia de SARM se ha descrito un aumento de las infecciones por SA-AC en la comunidad, tanto IPTB como infecciones invasivas y existe algún estudio

norteamericano que demuestra que este aumento de la incidencia se debe exclusivamente a cepas resistentes a meticilina [331]. Sin embargo, existen otros trabajos realizados también en zonas de alta prevalencia de SARM-AC, que encuentran que mientras SARM-AC está aumentando como causa de infecciones de piel y tejidos blandos, SASM-AC sigue siendo la causa más frecuente de infecciones invasivas [311]. Así, en un estudio que describe las características de las infecciones asociadas a la comunidad por *S. aureus* de 199 niños ingresados en un hospital de Illinois entre 2005-2008, mientras que las cepas resistentes son la causa más frecuente de IPTB (64% vs 36%, $p = 0,01$), SASM sigue predominando como causa de infecciones invasivas (63% vs 37%, $p = 0,01$). En Grecia, otro estudio también en población pediátrica muestra resultados similares [310].

En nuestro trabajo, en el que se incluyeron las infecciones diagnosticadas en urgencias pediátricas de un hospital terciario, de las que el 37% precisaron ingreso, todas las infecciones por SARM-AC fueron de piel y tejidos blandos. El entorno en que se ha realizado este estudio permite describir mejor el espectro de enfermedad real que produce este microorganismo, y justifica que sean globalmente infecciones menos graves que las recogidas en los estudios previos, que incluyen únicamente pacientes ingresados. Estos resultados muestran la especial tendencia de SARM-AC a causar IPTB y la baja frecuencia que estas cepas producen infecciones invasivas, lo que coincide con los resultados de otros investigadores [156].

Por todo lo expuesto, el aumento de infecciones invasivas por *S. aureus* descrito, no parece estar asociado a una mayor virulencia de estas cepas, sino probablemente esté en relación con un aumento de su notificación o, como ha sucedido en Francia e Inglaterra, se deba principalmente a cepas sensibles a meticilina [222]. En EEUU, en un estudio realizado en un hospital pediátrico de Houston, *McCaskill et al.* describe un

aumento de las infecciones invasivas por SARM-AC entre 2001 y 2006 en relación con un aumento del tipo clonal USA300 entre estas cepas [332]

Por otro lado, aunque existen publicaciones que hacen referencia a la mayor virulencia a nivel local de las IPTB por SARM-AC [333], pocas han demostrado esta asociación. *Casado-Verrier et al.*, en un estudio español reciente que compara las características de las IPTB producidas por SARM y SARM en adultos, describe mayor frecuencia de necrosis (61,5% vs 19%, $p = 0,013$) y necesidad de drenaje (92% vs 54%, $p = 0,02$) en el grupo de infecciones por cepas resistentes a meticilina [65]. *Moran et al.* también había objetivado previamente que las infecciones por SARM son con más frecuencia abscesos que las producidas por SARM (OR 2,3 IC 95% 1,2-4,4) [26], Sin embargo, en ninguna de las 2 publicaciones se tiene en cuenta la presencia de LPV.

En este estudio, al comparar las características clínicas de las infecciones producidas por SARM-AC y SARM-AC, no se han encontrado diferencias excepto la mayor frecuencia de abscesos y necesidad de drenaje en el grupo de infecciones por cepas resistentes a meticilina. Sin embargo, el análisis multivariante en el que se incluyeron tanto la resistencia a meticilina como la presencia de la LPV, no confirmó que la resistencia a meticilina sea un factor independiente que determine la formación de abscesos. Estos resultados son importantes porque demuestran que la tendencia de SARM-AC a producir abscesos es debida a la presencia de LPV, lo que está en relación con la opinión de muchos autores, que defienden que las características clínicas de las infecciones SA-AC están determinadas por la presencia de la LPV, y no por la resistencia a meticilina. Es posible que en un futuro se encuentren otros factores de virulencia implicados en la mayor necrosis que producen estas cepas.

4.2 ¿Cuál es el papel de la LPV en las infecciones por SA-AC?

Como se ha dicho, este estudio es importante porque demuestra que la Leucocidina de Panton-Valentine determina la mayor formación de abscesos en las infecciones por *S. aureus*, independientemente de la resistencia a meticilina.

La capacidad dermonecrótica de esta toxina en estudios in vitro está descrita desde hace muchos años en la literatura [145]; y *Lina et al.* ya describieron su relación con las IPTB, en concreto con abscesos y forúnculos [146]. Sin embargo, aunque hay estudios que describen la asociación entre la presencia de LPV y la formación de abscesos [63,303,307], ninguno de ellos demuestra claramente que esta relación sea independiente de la resistencia a meticilina. En un estudio en el que se incluyeron 522 pacientes adultos con IPTB por SARM procedentes de 15 países, la frecuencia de abscesos fue significativamente mayor en caso de infecciones causadas por cepas portadoras de la LPV (72 % vs 17,5%, $p = 0,001$) [334]. En otro estudio, también en adultos, realizado en Nueva York, que recoge 138 casos de IPTB causadas por SARM, la presencia de esta toxina determinó mayor frecuencia de infecciones que precisaron drenaje (OR= 4,73; IC: 1,1-19,7, $p = 0,03$) [335]. En niños, un estudio realizado en Pekín en el que se incluyeron 1104 casos de IPTB por SA-AC recogidos entre Agosto del 2008 y Julio del 2009, las cepas LPV (+) se asociaron de forma más frecuente con la formación de abscesos (29.4% vs 5.9%, $p < 0.01$) [40].

Aunque actualmente se discute el papel de la LPV en la virulencia de las infecciones, este estudio confirma que la presencia de esta toxina determina la mayor capacidad necrotizante de *S. aureus* en las infecciones de piel y tejidos blandos, puesta de manifiesto en la mayor frecuencia de abscesos y necesidad de drenaje. Aunque este hecho hace pensar que las infecciones por cepas LPV (+) son más graves, algunos trabajos muestran que tienen mejor pronóstico [321,336]. En el estudio internacional

comentado previamente [334], las infecciones por SARM LPV (+) presentaron mayores tasas de curación que las producidas por SARM LPV (-) (91,6% vs 80,7%, $p = 0,015$), probablemente por la mayor frecuencia de abscesos, que se curan fácilmente con drenaje.

En este estudio se ha observado que las IPTB producidas por cepas portadoras de la LPV, se asocian con mayor elevación de PCR y tienden a presentar fiebre con más frecuencia, pero no se ha podido demostrar que sea debido directamente a la presencia de la LPV, sino que parece estar asociado a la formación de abscesos. Esta toxina produce importante necrosis tisular, y por tanto, más inflamación y frecuencia de infecciones supurativas. Por otro lado, los abscesos presentan signos y síntomas de afectación sistémica (fiebre y elevación de PCR) con mayor frecuencia que las IPTB superficiales. Este hecho que no se ha podido demostrar estadísticamente en nuestro estudio, esta descrito en la literatura [286]. Por lo tanto, la mayor frecuencia de abscesos que determina la presencia de la LPV explica que las IPTB producidas por cepas productoras de esta toxina tengan tendencia a presentar más fiebre y elevación de PCR. Aunque, como se ha dicho al describir los resultados, no se pueden realizar afirmaciones basadas en datos estadísticos, en este caso existe una explicación lógica desde el punto de vista de la patogenia de las infecciones que hace que no sea necesaria dicha justificación.

Hasta el momento, la mayor frecuencia de fiebre, elevación de reactantes de fase aguda en las infecciones LPV (+) solo se había sido descrito en las osteomielitis [137,338], lo que probablemente sea debido a la mayor frecuencia de osteomielitis multifocales, y complicaciones como abscesos subperiósticos e intraóseos que determina la presencia de este factor de virulencia.

Por otro lado, varios autores han descrito específicamente la baja frecuencia de esta toxina en caso de impétigo. *Lina et al.*, no detectó la presencia de LPV en ninguno de los casos de impétigo [144], y *Holmes et al.*, en su descripción de las características de las infecciones por *S. aureus* LPV, destaca la asociación de la LPV con abscesos y forúnculos, y la baja frecuencia de impétigo causado por cepas LPV (+) [303]. En este sentido, los resultados de nuestro estudio coinciden con lo publicado, ya que este tipo de infección fue significativamente más frecuente entre las cepas LPV (-).

El papel de la LPV en la gravedad de las infecciones invasivas, en concreto osteomielitis y neumonía, no ha podido ser evaluada en este estudio por los pocos casos recogidos. Solo se detectó la presencia de esta toxina en el 11% (3/27) de las infecciones invasivas, los que, por otro lado, es indicativo de la asociación de esta toxina con las infecciones de piel y tejidos blandos. Los resultados de nuestro estudio mostraron que las infecciones por cepas LPV fueron con más frecuencia IPTB que invasivas, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa probablemente en relación al tamaño de la muestra (92% vs 8%, $p = 0,009$). Pero existen otros estudios pediátricos realizados con mayor número de casos, como el de *Sdougkos et al.*, que incluye 110 niños con infecciones por *S. aureus* LPV (+), en el que esta diferencia si fue estadísticamente significativa (74% vs 26%, $p < 0,001$) [311].

5. Tratamiento de las infecciones por *S. aureus* en la comunidad

5.1. Infecciones de piel y tejidos blandos

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM-AC) se ha convertido en un patógeno a tener en cuenta en las infecciones piel y tejidos blandos en los niños atendidos en el servicio de urgencias, particularmente en caso de abscesos. En este estudio el 21% de los abscesos por *S. aureus* fueron por cepas resistentes a meticilina, y

la evolución de todos ellos fue buena aun habiéndose tratado con antibióticos inadecuados. Estos datos confirman los obtenidos por otros estudios, en los que se observa que el drenaje es fundamental para la cura de abscesos, independientemente de sensibilidad o resistencia a meticilina [252]. Aunque se ha demostrado que el drenaje es suficiente como medida única en la mayoría de los casos [337], la pauta habitual objetivada en nuestra área es añadir antibióticos sistémicos para el tratamiento de los abscesos.

Actualmente se considera que los antibióticos no aportan beneficio en el tratamiento de los abscesos en adultos, pero existen estudios que han observado que su uso puede disminuir las recurrencias [250]. En pediatría, en un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado en el que se incluyeron 161 niños con abscesos cutáneos que se randomizaron a recibir trimetoprim-sulfametoxazol (TMX-SMZ) o placebo, no se encontraron diferencias en la frecuencia de fallo del tratamiento (4% vs 5%, $p = 0,5$), pero sí en las recurrencias a corto plazo (26% vs 13%, $p = 0,04$). Los autores concluyen que los antibióticos no son necesarios para la curación de los abscesos en pediatría, pero que podrían ayudar a prevenir nuevas lesiones a corto plazo [253]. Aunque existe cierta polémica respecto a la necesidad de tratamiento antibiótico, y estando en marcha varios estudios aleatorizados [338], la mayoría de las guías consideran el empleo de antibióticos solo en caso de abscesos > 5 cm, drenaje incompleto, síntomas de fiebre, edad menor de 24 meses o comorbilidad [226,227]. Nuestro estudio no estaba orientado a valorar la eficacia del tratamiento, por lo que no se han recogido las posibles recurrencias ni el tamaño de los abscesos.

En otro tipo de lesiones, como impétigo o infección de heridas, que suponen el 5% de las infecciones por SARM, la evolución también fue buena aunque no recibieron antibióticos apropiados.

Actualmente el tratamiento antibiótico empírico de las infecciones de piel y partes blandas en el hospital de estudio se basa en el uso de β -láctámicos, siendo los más empleados el cefadroxilo y la amoxicilina-clavulánico. Estos antibióticos son efectivos frente a SGA y *S. aureus*. Sin embargo, si se plantea la posibilidad infección por SARM, su uso no es adecuado ya que, por definición, SARM es resistente a todos los antibióticos pertenecientes a esta familia. Es razonable preguntarse si con las cifras actuales de prevalencia de SARM en la comunidad se justifica cambiar el esquema empírico inicial de las IPTB, en qué grupo de población y qué antibiótico emplear.

La mayoría de los expertos consideran que el cambio del esquema empírico inicial debe evaluarse según la prevalencia SARM en la comunidad y se ha establecido un límite arbitrario entre el 10 y el 15% [222,226,231]. Aunque se ha publicado un estudio coste beneficio del tratamiento empírico de las IPTB, del que surge que es costo efectivo el cambio a antibióticos no β -lactámicos a partir de una prevalencia del 40% de SARM [339], la opinión más generalizada es el cambio con cifras de prevalencia más bajas. La única guía española que hace referencia al tratamiento de SARM-AC, pone el límite en el 10% [229].

Por otro lado, hay autores que mantienen la recomendación del uso de β -lactámicos, incluso con aéreas de alta resistencia, en caso de lesiones no supuradas, dada la menor frecuencia de SARM en este tipo de infecciones y la mayor posibilidad de ser causadas por SGA [258].

En la población de estudio la prevalencia de SARM en la comunidad se encuentra entre 6,9% y 15,4%, si consideramos sólo los SARM-AC la prevalencia se sitúa entre el 5,8 al 15,7%, y si nos centramos en las IPTB, entre el 7% y el 18% de las infecciones por *S. aureus* están producidas por cepas resistentes. Estas cifras se encuentran en límite de plantear un cambio en el tratamiento antibiótico empírico

habitual. Por otro lado, como se ha comentado previamente, la población ecuatoriana es un grupo de especial riesgo con prevalencia SARM del 31%.

Como alternativas a los β -lactámicos para el tratamiento oral de SARM, destacan la clindamicina y el TMP-SMZ. Estudios pediátricos no han encontrado evidencia de que uno sea más eficaz que otro en el tratamiento de las IPTB por cepas resistentes a meticilina [235]. La clindamicina es una buena alternativa ya que es activa frente a SARM, SASM y SGA, con el inconveniente de la intolerancia digestiva y la posibilidad de resistencia inducible. Aunque el TMX-SMZ no es efectivo en caso de infección por SGA, considerando las tasas de resistencia de los aislamientos de SARM a TMP-SMZ (9,5%) y clindamicina (14%) encontradas en este estudio, y el nivel de evidencia actual, se considera que es la mejor opción.

De acuerdo con las principales guías de tratamiento y los datos de este trabajo, se debería dar mayor importancia al drenaje de los abscesos, y restringir el uso de antibióticos sistémicos a las situaciones actualmente recomendadas, para disminuir el desarrollo de resistencias derivadas de un uso excesivo de los mismos.

Ante infecciones cutáneas leves, se puede mantener el tratamiento tópico habitual, teniendo en cuenta que la resistencia a mupirocina es del 7,4% entre los aislados SASM, y que no se han encontrado resistencias en los aislados SARM.

Si se considera el uso de antibióticos sistémicos, los β -lactámicos siguen siendo el tratamiento empírico de elección en caso de infecciones en neonatos, otitis y conjuntivitis, dada la baja frecuencia de SARM encontrada; y en lesiones no supuradas, como celulitis, donde la posibilidad de SGA es mayor. Se recomienda el uso de TMP-SMZ en niños de familia ecuatoriana, dada la elevada prevalencia de SARM objetivada en este colectivo; y se puede plantear también su uso en niños extranjeros o con factores

de riesgo de SARM. La clindamicina puede ser una alternativa, especialmente en celulitis no supuradas. En el resto de casos, niño de familia española sin factores de riesgo, ambas opciones serían correctas en este momento. Se podría optar por el TMP-SMZ en abscesos o lesiones con necrosis importante (especialmente si presentan escara central), y por los β -lactámicos en infecciones no supuradas.

Por último, se remarca la importancia de obtener material para cultivo de forma rutinaria de todo absceso o lesión purulenta que oriente el manejo y permitan monitorizar el posible aumento de las resistencias a meticilina en la población, lo que determinaría un cambio en el tratamiento empírico de las infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad.

5.2. Tratamiento de las infecciones invasivas

Aunque todas las infecciones invasivas en este estudio han sido por cepas sensibles a la meticilina, las recomendaciones actuales son cubrir las formas resistentes si la prevalencia de SARM-AC es mayor de 10-15% [224,228,233]. Por otro lado, el tratamiento inadecuado de estas infecciones, tanto por retraso del inicio de antibiótico en caso de infecciones por SARM, como por el uso de antibiótico subóptimos (vancomicina) en cepas sensibles se asocia con mayor mortalidad [37,228,340]. Esto hace que en caso de infecciones invasivas, incluso en áreas de alta prevalencia de SARM-AC, se recomiende el uso de una combinación de antibióticos que cubran tanto cepas sensibles como resistentes a meticilina hasta el resultado de los cultivos [224,231].

Hechos estos comentarios, actualmente se puede considerar que la cloxacilina es el tratamiento de elección en las infecciones invasivas en este área, valorando añadir vancomicina y/o clindamicina en caso de infecciones graves, especialmente si el

paciente es de familia ecuatoriana o tiene algún factor de riesgo de infección por SARM y/o SA LPV (+) añadido. En el caso de neumonía necrotizante, actualmente no hay duda en que se deben emplear antibióticos que inhiban la síntesis de proteínas como lo clindamicina o el linezolid [279,280]. Nuestro estudio no detectó resistencias a glicopeptidos ni linezolid, opciones terapéuticas importantes en las infecciones por SARM.

El porcentaje de resistencia a clindamicina entre los aislados estudiados procedentes de la comunidad fue del 9,6% (69% inducible, 31% constitutiva), una cifra para muchos autores en límite de poder recomendar su empleo. Esta tasa de resistencia a clindamicina es inferior al 39% publicado por *Cuevas et al.* en un estudio multicéntrico español, cuyos datos proceden principalmente de aislados hospitalarios, lo que puede justificar las diferencias [341]. Sin embargo, llama la atención que en nuestro estudio la resistencia a los diferentes antimicrobianos fue mayor en las cepas consideradas como asociadas a la comunidad y no, como sería esperable, en las asociadas al hospital.

Por otro lado, se destaca el elevado porcentaje de resistencia a clindamicina que era inducible. El fenotipo MLS_B, fue más frecuente en los aislados SASM que en los SARM, aunque sin diferencias significativas (77% vs 33%, $p = 0,17$), lo que coincide con otros estudios que también objetivan mayor frecuencia de resistencia inducible a clindamicina entre las cepas SASM (44% vs 4,5%, $p < 0,001$) [23]. Este hecho se debe tener en cuenta ya que la clindamicina, no solo es una opción a considerar en el tratamiento de las infecciones por cepas resistentes a meticilina, sino también en infecciones graves en las que se sospeche la presencia de LPV, especialmente en la neumonía, en la que ha demostrado aumentar la supervivencia.

Es importante recordar que, en cepas sensibles a clindamicina pero resistentes a eritromicina, es posible el rápido desarrollo de resistencia inducible a clindamicina

durante el tratamiento, lo que puede conllevar a un fracaso del mismo. El alto porcentaje de resistencia a clindamicina inducible encontrado, justifica que no se recomiende emplear este antibiótico de forma aislada en infecciones potencialmente graves hasta los resultados del D-test.

6. Infecciones neonatales por *S. aureus* de inicio en la comunidad

A la hora de estudiar las infecciones neonatales por *S. aureus* en la comunidad surgen varios problemas. En primer lugar, la definición actualmente aceptada de infecciones por *S. aureus* asociadas a la comunidad (SA-AC) es difícil de aplicar a esta población porque todos los neonatos están expuestos al ambiente hospitalario al nacimiento. En general, lo más aceptado en la literatura es no considerar el antecedente de nacimiento como factor de riesgo para infección asociada al hospital [219,282]. En este estudio las infecciones en neonatos se han considerado como asociadas a la comunidad aunque tuvieran antecedente reciente de contacto con el hospital.

Por otro lado, el neonato es un paciente con unas características especiales: la inmadurez del sistema inmune le hacen más susceptible a infecciones invasivas, las características e inmadurez de la piel facilitan su infección y, existen cuadros clínicos típicamente neonatales como las onfalitis y mastitis, que no está claro donde encuadrarlos. Estas infecciones fueron el 40 % de las infecciones neonatales recogidas, y todas fueron por cepas SASM LPV (-). El hecho de considerar los casos de mastitis y onfalitis como infecciones invasivas por el riesgo de bacteriemia, ha supuesto cierta confusión al interpretar los datos. Ha determinado, por un lado, que las infecciones LPV (-) fueran significativamente más frecuentes en este grupo de edad y, por tanto, la edad media de los niños infecciones LPV (-) fue menor que en el grupo de infecciones LPV (+). Y, por otro lado, que las infecciones invasivas fueran significativamente más

frecuente en neonatos que en otros grupos de edad. Por este motivo se repitió el análisis excluyendo a los neonatos al comparar las infecciones LPV (+) y LPV (-) para evitar posible confusión.

Si se excluyen estas infecciones propiamente neonatales, las infecciones por *S. aureus* más frecuentes fueron las IPTB (83%), la mayoría impétigo, lo que coincide con los datos de *Fortunov et al.* En esta serie de 126 niños, la más grande publicada hasta el momento, que no considera las mastitis y onfalitis como infecciones invasivas, el 34% de las infecciones fueron superficiales, principalmente impétigo o pustulosis; el 54% celulitis/abscesos; y el 20% invasivas, principalmente infecciones osteoarticulares, bacteriemias e infecciones de orina [219]. Sin embargo, en nuestro estudio, con menor número de neonatos, no se registró ninguna infección osteoarticular, siendo los casos de infecciones invasivas (excluidas las onfalitis y mastitis), 2 bacteriemias y 1 infección de orina. La mayoría de las infecciones fueron superficiales, y el porcentaje de abscesos (21%) fue notablemente inferior que en Tejas, lo que se puede explicar por las diferencias en la prevalencia de cepas resistentes a meticilina y portadoras de LPV en la comunidad. La edad media en el momento de la consulta y porcentaje de ingresos fueron similares.

Aunque la muestra es pequeña, es importante destacar que el la mayoría (93%) de las infecciones por SA-AC en neonatos fueron también por cepas sensibles no productoras de LPV. La frecuencia de infecciones por SARM (3,3%) y SA-AC LPV positivo (6,7%) en neonatos fue menor que en otros grupos de edad. Estas cifras son muy bajas si se comparan con los datos de series norteamericanas donde refieren porcentajes de resistencia a meticilina del 67% y de presencia de LPV del 54% [219]. No se disponen de datos europeos ni españoles sobre la prevalencia de infecciones por SARM-AC y SA-AC LPV (+) en neonatos, pero los brotes de infecciones por SA-AC

en este grupo de edad publicados fuera de EEUU han sido principalmente por cepas sensibles a meticilina [163]. Los datos de este estudio muestran que las infecciones por SARM y SA-LPV (+) de inicio en la comunidad en neonatos son poco frecuentes en este momento, por lo que no se debe plantear ningún cambio en el tratamiento empírico de estas infecciones.

Por último, aunque se ha destacado en la literatura la frecuente asociación con infección materna concurrente, especialmente en caso cepas resistentes, en esta serie sólo se registró un caso con antecedente de infección cutánea materna, y fue por una cepa sensible a meticilina.

VII. LIMITACIONES

Este estudio se realizó en un servicio de urgencias pediátricas, por lo que no se han incluido las infecciones ocurridas en otros entornos comunitarios como consultas externas o centros de salud, lo que hubiera permitido aportar una visión más completa de la situación actual de las infecciones por SARM de inicio en la comunidad. Sin embargo, las conclusiones de este estudio son importantes ya que provienen de un entorno habitual de práctica médica de muchos profesionales, y en el que se enmarca la patología pediátrica más frecuente

El diseño de este trabajo no estaba dirigido a evaluar el tratamiento de las infecciones por *S. aureus*, por lo que las conclusiones en cuanto a la eficacia de los diferentes tratamientos son limitadas. Aún así, este estudio permite hacer algunas recomendaciones sobre el tratamiento empírico en urgencias pediátricas en caso de sospecha de infección por este microorganismo.

El tamaño de la muestra ha limitado la posibilidad de establecer conclusiones significativas en cuanto a la frecuencia de SARM y LPV en población extranjera y ha sido un problema al estudiar el papel de la Leucocidina de Pantón-Valentine como factor de virulencia de las infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad. Por un lado, ha limitado el estudio de las infecciones invasivas por los pocos casos recogidos; y por otro lado, no ha permitido sacar conclusiones significativas en cuanto al papel de la LPV como factor determinante de la elevación de PCR y fiebre en las infecciones de piel y tejidos blandos. El poco número de infecciones neonatales producidas por cepas resistentes y/o portadoras de esta toxina, ha limitado su estudio en este grupo de edad. Sin embargo, es importante resaltar que, desde que se inició este proyecto se concienció al personal que trabaja en el servicio de urgencias sobre la necesidad de obtener cultivos

de las infecciones con sospecha de *S. aureus*, por lo que, aunque es posible que no estén incluidos todos los casos ocurridos durante este periodo, la muestra recogida se considera representativa de la situación actual en la urgencia pediátrica de este hospital. El interés por el estudio de las infecciones invasivas hizo que la recogida de este tipo de infecciones fuera exhaustiva, por lo que el poco número de casos, aunque una limitación para su estudio, es reflejo de la baja frecuencia de estas infecciones.

Por último, los datos provienen de un solo centro, por lo tanto la mayoría de los pacientes proceden de un entorno social específico de la zona sur de Madrid, lo que hace que no se puedan extrapolar de forma directa a la población general. Probablemente los resultados obtenidos sean representativos de la situación actual en España de las infecciones por *S. aureus* en las urgencias pediátricas, pero existen diferencias en la inmigración y características moleculares de los aislamientos de *S. aureus* en las distintas áreas geográficas que se deben tener en cuenta.

De acuerdo a las limitaciones descritas, se plantea la necesidad de un estudio multicéntrico con mayor número de pacientes y que evalúe de forma conjunta las características epidemiológicas, clínicas y moleculares de las infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad, para tener una visión más global del problema en nuestro país. Así mismo, es necesario conocer las tasas de colonización por SARM, especialmente en población inmigrante.

VIII.CONCLUSIONES

1. La tasa de infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad fue de 10,7 infecciones por 10.000 consultas en urgencias. El 74 % de las infecciones eran de piel y tejidos blandos, y el 16% infecciones invasivas.

2. La prevalencia de infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina en los niños atendidos en urgencias fue del 10,4 %. El 71% de la infecciones por SARM fueron asociadas a la comunidad. Se confirma la presencia de SARM–AC como patógeno fuera del ámbito hospitalario, con una prevalencia del 9,5%.

3. La presencia de factores de riesgo de infección asociada al hospital no determinó diferencias en las infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad. No se encontraron diferencias entre las infecciones por SARM asociadas al hospital y a la comunidad, por lo que la orientación terapéutica de dichas infecciones no debe ser diferente.

4. La mayoría de los aislamientos clínicos de SARM correspondieron al tipo clonal ST8-SCCmec tipo IV, el más frecuente en España como causa de infecciones pediátricas en la comunidad.

5. Se ha detectado una alta frecuencia de aislamientos de *S. aureus* resistente a meticilina (31%) en los niños de familia ecuatoriana, por lo que se deben considerar como grupo de riesgo de infección por SARM en la población de estudio. La emergencia de SARM en la comunidad en el área Sur de Madrid, parece estar en relación con la inmigración ecuatoriana.

6. El 26% de las infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad fueron producidas por cepas portadoras de los genes que codifican la LPV. La presencia de estos genes fue significativamente más frecuente en los aislados SARM (66%), pero se

destaca que un 21% de las cepas sensibles a meticilina eran también portadoras de esta toxina.

7. Los niños de familia extranjera tienen con mayor frecuencia infecciones por cepas LPV (+), pero se necesitan más estudios para aclarar este hecho.

8. En las infecciones de piel y tejidos blandos producidas por *S. aureus*, la presencia de la Leucocidina de Panton-Valentine determina mayor formación de abscesos, independientemente de la resistencia a meticilina.

9. No se han encontrado diferencias en la gravedad de las infecciones asociadas a la comunidad producidas por SARM y SASM. La mayor frecuencia de abscesos que producen las cepas resistentes a meticilina es debido a que estas cepas son más frecuentemente portadoras de la Leucocidina de Panton-Valentine.

10. No se recomienda cambiar el tratamiento antibiótico empírico de las infecciones de piel y tejidos blandos, excepto en niños de familias ecuatorianas del área sur de Madrid, en quienes se podría valorar cubrir de forma empírica las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina con antibióticos como el trimetoprim-sulfametoxazol.

IX. COMUNICACIONES EN RELACIÓN CON LA TESIS

Trabajo de Suficiencia investigadora. UCM 2008:

- Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de las infecciones de piel y tejidos blandos causadas por *Staphylococcus aureus* en un servicio de urgencias de pediatría del área sur de Madrid durante el año 2007.

Publicaciones:

- Barrios M, Alcolea A, Negreira S, Chaves F. Neumonía necrotizante por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad en un paciente pediátrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26(6): 398- 99.
- Daskalaki M, Rojo P, Martin M, Barrios M, Otero JR, Chaves F. Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections among children in an emergency department in Madrid, Spain. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16 (1):74-7.
- Rojo P, Barrios M, Palacios A, Gómez C, Chaves F. Community-associated *Staphylococcus aureus* in children. *Expert Rev Anti-infect Ther* 2010; 8(5).

Comunicaciones a congresos:

- Barrios M, Alcolea A, Casado R, Rojo P, Chaves F, Negreira S. Neumonía por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad. AEPED 56 Congreso de la Asociación Española de Pediatría. Barcelona 2007
- Rojo P, Daskalaki M, Barrios M, Casado R, Ruiz Contreras J, González Tomé MI, López G., Chaves F. Emergencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la Comunidad con Leucocidina de Panton Valentine en niños. IV Congreso de Sociedad Española de Infectología pediátrica. Marbella 2008.
- Gómez C, Larrosa N, Ruiz de Gopegui E, Fernández A, Palacios A, Moraga F, Dueñas J, Suárez F, Barrios M, Chaves F, y Grupo de Infección por SARM en Pediatría. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina asociado a la comunidad en población pediátrica: estudio multicéntrico. XIV Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Barcelona 2010.
- Barrios M, Rojo P, Chaves F. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children in Madrid, Spain. Research Master Class, ESPID 2011- 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. 2011 La Haya.

X. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recogida de datos

INFECCIONES POR *S. AUREUS* ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD

Fecha de recogida (día/mes/año):

Teléfono:

Características demográficas:

Edad (en años y meses): _____ Sexo: ☐ niña ☐ niño

País de nacimiento: niño: madre: padre:

Factores de riesgo

Inmunodepresión (oncológico, trasplante, VIH) si ☐ no ☐

Fibrosis quistica si ☐ no ☐Dermatititis atópica si ☐ no ☐Portador de cateter de diálisis o vascular si ☐ no ☐

Hospitalización en los últimos **6 meses**: si ☐ no ☐

☐ Planta ☐ UCI ☐ CirugíaAntibiótico últimos 6 meses: si ☐ no ☐Lesión cutánea (herida, varicela, eccema/dermatitis) si ☐ no ☐Infección SARM en año anterior: si ☐ no ☐

Infección SASM en año anterior: si ☐ no ☐

Antecedente de infección cutánea en familia si ☐ no ☐

Tipo de infección:

- Superficial:

☐ Exudado de herida /supuración superficial quirúrgica☐ Exudado de herida /supuración superficial no quirúrgica

☐ Exudado ombligo

☐ Impétigo: ☐ ampoloso ☐ no ampoloso☐ Foliculitis ☐ Panadizo ☐ Exudado conjuntivitis ☐ Exudado otitis☐ Celulitis / ☐ absceso☐ Profunda: ☐ Piomiositis ☐ Osteomielitis ☐ Artritis ☐ Neumonía

☐ Onfalitis ☐ Mastitis neonatal

☐ Bacteriemia sin foco ☐ Otros

Características clínicas

PREVIAS		
Días de evolución _____		
Fiebre <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no (máximo _____)		
Antibiótico previo <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no		
Nombre _____		
Días _____		

En urgencia o primera consulta	
Fiebre <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	
Analítica: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	
PCR	
Leucos totales:	
Neutrófilos totales	
Drenaje <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	

INGRESO	
Fecha ingreso:	
<input type="checkbox"/> Planta	<input type="checkbox"/> UCI
Valor máximo PCR: _____	
Drenaje <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	
Antibiótico iv <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	
Nombre _____	
Días _____	
Evolución:	
<input type="checkbox"/> Curación	
<input type="checkbox"/> Muerte <72h	
<input type="checkbox"/> Muerte no relacionada	
Fecha alta:	
Días de ingreso:	

Alta a domicilio	
Antibiótico / Nombre <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no	
<input type="checkbox"/> Tópico: _____	
<input type="checkbox"/> Oral: _____	
<input type="checkbox"/> Ambos: _____	
Días:	
Días hasta curación:	

Tipo de infección según lugar de adquisición:

☐ Comunitaria ☐ Asociada a S. Salud ☐ Hospitalaria

Tipo de *S.aureus* según resistencia a meticilina: ☐ SASM ☐ SARM

LPV ☐ positiva ☐ negativa

Anexo 2. Inmigración en España

En los últimos 10 años se ha producido un importante crecimiento de la población extranjera en nuestro país alcanzando cifras del 9,8 % de la población total. En el 2009 según datos del Observatorio Permanente de la Inmigración el número de residentes extranjeros en España era de 1.495 394, de los que el 13,47% (605 079) eran menores de 16 años. El 41% procedían del continente Europeo, el 31% de Latinoamérica, el 20 % de África, el 6% de Asia, el 0,44% de Norteamérica y el 0,04% de Oceanía. Los países europeos son el primer lugar de procedencia, seguido de Marruecos y Rumania. A continuación se sitúan los colectivos ecuatoriano, colombiano y británico; y, en menor número, chinos, peruanos, italianos, búlgaros y portugueses. El porcentaje de extranjero ecuatorianos es aproximadamente del 9,8% (438.388).

Figura 28. Extranjeros en España con certificado de registro o tarjeta de residencia. Proporción sobre la población total

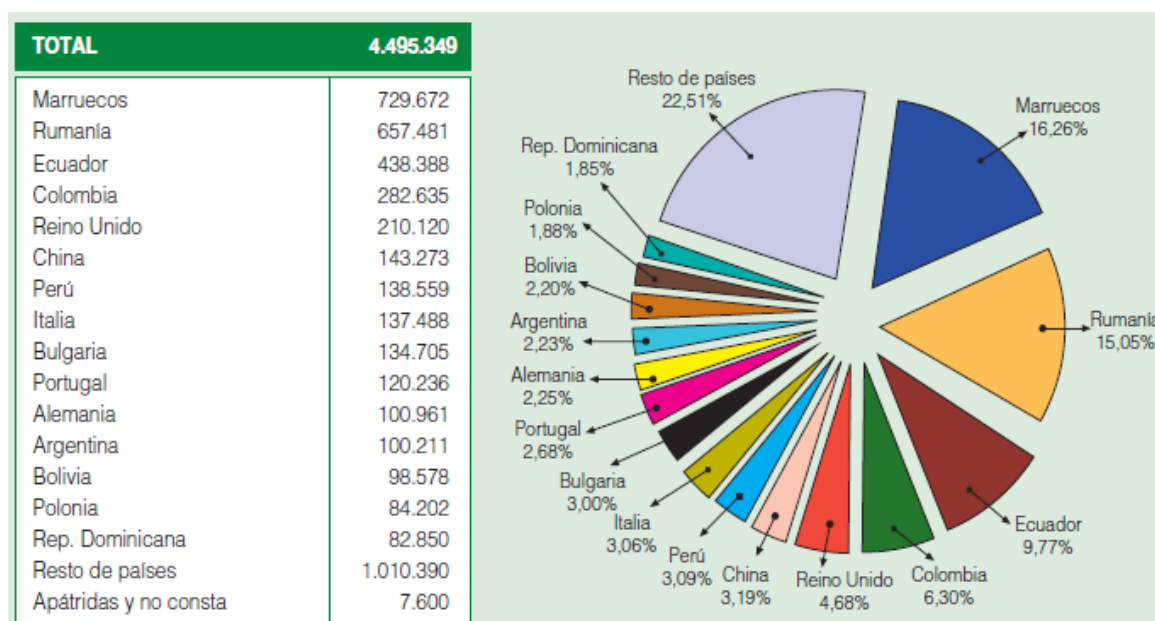


Imagen tomada de: Cortes O. *Pediatr Integral* 2009 [342].

XI. BIBLIOGRAFÍA

-
- 1 Paganini H. Infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente proveniente de la comunidad: un nuevo desafío para los pediatras. *Medicina Infantil* 2007; 292-95.
 - 2 Ogston A. Classics in infectious diseases: —n abscesses”. *J Infect Dis* 1984; 6:122-8.
 - 3 Franklin D, Lowy, M.D. *Staphylococcus aureus* Infections. *N Engl J Med* 1998; 339:520-32.
 - 4 Rammelkamp M. Resitences of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. *Proc Roy Soc Expert Biol Med*; 1942; 51:386-89.
 - 5 Gordon R, Lowy F. Pathogenesis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46:350-59.
 - 6 DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2010; 375:1557-68.
 - 7 Jevons MP. Celbenin-resistant Staphylococci. *BMJ* 1961; 1:124–25.
 - 8 Steward GT, Holt RJ. Evolution of natural resistance to the newer penicillin. *BMJ*; 1963; 1:308-11
 - 9 Chambers HF, DeLeo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7:2464-74.
 - 10 Saravolatz L, Pohlod D, Arking LM. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a new source for nosocomial outbreaks. *Ann Intern Med* 1982; 97:325-29.
 - 11 Rathor MH, Kline MW. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:645-47.
 - 12 Udo EE, Pearman JW, Grubb WB. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *J Hosp Infect* 1993; 25:97–108.
 - 13 Coombs GW, Pearson JC, O’Brien FG, Murray RJ, Grubb WB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones, Western Australia. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:241–47.
 - 14 Herold B, Immergluck L, Maranan D, Lauderdale R, Gaskin S, Boyle-Varva C, et al. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Children with no identified predisposing risk. *JAMA* 1998; 279:593-98.
 - 15 Larsen AR, Stegger M, Böcher S, Sorum M, Monnet DL, Skov RL. Emergence and characterization of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Denmark, 1999 to 2006. *J Clin Microbiol* 2009; 47(1):73-78.

-
- 16 Salmenlinna S, Vuopio-Varkila J. Recognition of two groups of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains based on epidemiology, antimicrobial susceptibility, and ribotype in Finland. J Clin Microbiol 2001; 39:2243–47.
 - 17 Chini V, Petinaki E, Foka A, Paratiras S, Dimitracopoulos G, Spiliopoulou I. Spread of *Staphylococcus aureus* clinical isolates carrying Panton-Valentine leukocidin genes during a 3-year period in Greece. Clin Microbiol Infect 2006; 12(1):29-34.
 - 18 Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. Clin Infect Dis 2002; 35:819–24.
 - 19 Vandenesch F, Naimi TS, Enright M, Lina G, Nimmo G, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. Emerg Infect Dis 2003; 9:978-84.
 - 20 Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-Minnesota and North Dakota, 1997–1999. JAMA 1999; 282:1123–25.
 - 21 Baba T, Takeuchi F, Kuroda M, Yuzawa H, Aoki K, Oguchi A, et al. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. Lancet 2002; 359:1819–27.
 - 22 Purcell K, Fergie J. Exponential increase in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in South Texas children. Pediatric Infect Dis J 2002; 21:988-89.
 - 23 Kaplan SL, Hulten KG, Gonzalez B, Hammerman WA, Lamberth JV, Mason EO. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in Children. Clin Infect Dis 2005; 40:1785-91.
 - 24 Zetola N, Francis JS, Nuemberger EL, Bishai WR. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: an Emerging Threat. Lancet Infect Dis 2005; 5:275-86.
 - 25 David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. Clin Microbiol Rev 2010; 23:616–28.
 - 26 Moran G, Krishndasan A, Gorwitz RJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among patients in the emergency department. N Engl J Med 2006; 355:666-74.
 - 27 Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. N Engl J Med 2005; 352:1436-44.
 - 28 Mera RM, Suaya JA, Amrine-Madsen H, Hoge CS, Miller LA, Lu EP, et al. Increasing role of *Staphylococcus aureus* and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States: a 10-year trend of replacement and expansion. Microb Drug Resist 2011; 17(2):321-28.
 - 29 Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Harrison R, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. JAMA 2007; 298:1763-71.

-
- 30 Popovich KJ, Weinstein RA, Hota B. Are community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains replacing traditional nosocomial MRSA strains? Clin Infect Dis 2008; 46:787-94.
- 31 Nimmo GR, Coombs GW. Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Australia. Int J Antimicrob Agents 2008; 31(5):401-10.
- 32 Galeana A. Infección por *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente adquirido en la comunidad. Arch Pediatr Urug 2003; 74:26-29.
- 33 Senna J, Pinto C, Mateos S, Quintana A, et al. Spread of dominant clone between Uruguay and South of Brazil hospitals. J Hosp Infect 2003; 53(2):156-57.
- 34 Ribeiro A, Dias C, Silva-Carvalho MC, Buquol L, Ferreira FA, Santos RN, et al. First report of infection with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in South America. J Clin Microbiol 2005; 43:1985-88.
- 35 Velázquez-Meza ME, Ayala-Gaytán J, Carnalla-Barajas MN, Soto-Noguerón A, Guajardo-Lara CE, Echaniz-Aviles G. First report of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (USA300) in México. J Clin Microbiol 2011; 49(8):3099-100.
- 36 Reyes J, Rincón S, Díaz L, Panesso D, Contreras GA, Zurita J, et al. Dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 sequence type 8 lineage in Latin America. Clin Infect Dis 2009; 49:1861-67.
- 37 Luciani K, Nieto-Guevara, Saez-Llorens X et al. Enfermedad por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en Panamá. An Pediatr 2011; 75(2):103-109.
- 38 Paganini H, Della MP, Muller B, Ezcurra G, Uranga M, Aguirre C et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en la comunidad en niños antes sanos y en niños relacionados al hospital en Argentina. Rev Chil Infect 2009; 26(5):406-12.
- 39 Song JH, Hsueh POr, Chung DR, Ko KS, Kang CI, Peck KR. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSOPR study. J Antimicrob Chemother 2011; 66(5):1061-69.
- 40 Chen CJ, Huang YC, Chiu CH, Su LH, Lin TY. Clinical features and genotyping analysis of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Taiwanese children. Pediatr Infect Dis J 2005; 24:40-45.
- 41 Antri K, Rouzic N, Boubekri I, Dauwalder O, Beloufa A, Ziane H, et al. High prevalence of community-acquired and hospital-acquired infections of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* containing Panton-Valentine leukocidin gene in Algiers N Pathol Biol 2010; 58(2):15-20.
- 42 Otter JA, French GL. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains as a cause of healthcare-associated infection. J Hosp Infect. 2011 Nov; 79(3):189-93.
- 43 Johnson A. J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: The European Landscape. Antimicrob Chemother 2011; 66 Suppl 4); 43-48.

-
- 44 Tiemersma EW, Bronzwaer S, Lyytikäinen O, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe 1999-2002. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1627-33.
- 45 European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS annual report, 2007. http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202007_FINAL_tcm61-55933.pdf.
- 46 Rojo P, Gómez C, Petrunia B, Stirbien I, Georgescu E, Avedillo P, et al. Community-acquired *Staphylococcus aureus* infections across Europe. ESPID 2011- 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. 2011 La Haya.
- 47 Köck R, Becker K, Cookson B, Van Gemert-Pijnen JE, Harbarth S, Kluytmans J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: burden of disease and control challenges in Europe. *Euro Surveill* 2010; 15(41):pii=19688.
Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19688>
- 48 Niniou I, Vourli S, Lebessi E, Foustoukou M, Vatopoulos A, Pasparakis DG, et al. Clinical and molecular epidemiology of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children in central Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27(9):831-37.
- 49 Vourli S, Vagiakou H, Ganteris G, Orfanidou M, Polemis M, Vatopoulos A, et al. High rates of community-acquired Pantón–Valentine leukocidin-positive methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection in adult outpatients in Greece. *Euro Surveill* 2009;14(2):pii=19089.
Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19089>
- 50 Trallero E, Arenzana J Castaneda A, Grisolia L. Unusual multiresistant *Staphylococcus aureus* in a new born nursery. *Am J Dis Child* 1981; 135:689–92.
- 51 Parras F, Rodriguez M, Bouza E, Muñoz P, Cercenado E, Guerrero C, et al. Epidemic outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a general hospital. Preliminary report. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991; 9:200–17.
- 52 Chaves F, Daskalaki M, Otero JR. Epidemiología de las infecciones por grampositivos multirresistentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26:4–12.
- 53 Broseta A, Chaves F, Rojo P, Otero J. Emergence of a single clone of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern Madrid children. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24:31–35.
- 54 Vindel A, Cuevas O, Cercenado E, Marcos C, Bautista V, Castellares C, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Spain: Molecular Epidemiology and Utility of Different Typing Methods. *J Clin Microbiol* 2009; 47:1620–27.
- 55 Cercenado E, Cuevas O, Marín M, Bouza E, Trincado P, Boquete T, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Madrid, Spain: transcontinental importation and polyclonal emergence of Pantón-Valentine leukocidin-positive isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 61:143-49.
- 56 Frick MA, Moraga-Llop FA, Bartolomé R, Larrosa N, Campins M, Román Y, et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina adquirido en la comunidad en niños. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28:675-79.

-
- 57 Cercenado E, Ruiz de Gopegui E. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26 Suppl 13:S19–24.
- 58 Manzur A, Dominguez AM, Pujol M, González MP, Limón E, Hornero A, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: an emerging threat in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:377–80.
- 59 Barrios M, Alcolea A, Negreira S, Chaves F. Necrotizing pneumonia due to community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in a pediatric patient. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26:398–99.
- 60 Tobeña M; Coll F.; García C, Bartolomé R. Fascitis necrosante por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad productor de Leucocidina de Panton-Valentine. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70(4):374-78.
- 61 Luque A, Durán A, Bergadà A, Frick A, Callés C. Osteomielitis aguda y neumonía comunitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68(4):373-76.
- 62 Aspiroz C, Martin I, Lozano C, Torres C. Primer caso de meningitis por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de origen comunitario ST88 productor de Leucocidina de Panton-Valentine en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(1):70-71.
- 63 Daskalaki M, Rojo P, Marín-Ferrer M, Barrios M, Otero JR, Chaves F. Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections among children in an emergency department in Madrid, Spain. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:74–77.
- 64 Gómez C, Larrosa N, Ruiz de Gopegui E, Fernández A, Palacios A, Moraga F, et al. Grupo de Infección por SARM en Pediatría. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina asociado a la comunidad en población pediátrica: estudio multicéntrico. XIV Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Barcelona 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; (Supl Esp Congreso):223–24.
- 65 Casado B, Gómez C, Paño JR, Gómez R, Mingorance J, Moreno R, et al. Prevalencia de infecciones de piel y tejidos blandos producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina Comunitario en Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; doi:10.1016/j.eimc.2011.11.011
- 66 García-Aguado L, Huertas M, Asencio M, Carranza R, García-Martos P. Sensibilidad a antimicrobianos de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina procedentes de pacientes ambulatorios. *Rev Esp Quimioter* 2011; 24(2):91-95.
- 67 Rentero Z, Gómez-Gil M, Mingorance C, De Pablos M, García A. Leucocidina de Panton-Valentine en infecciones por *Staphylococcus aureus* comunitario resistente a meticilina en el área sur 5 de la comunidad de Madrid. XIV Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Barcelona 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; (Supl Esp Congreso):222.
- 68 Espejo E, Boada N, Morera M, Araujo P, Andrés M, Simo M, et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de origen comunitario en el área de Terrasa. XIV Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y

-
- Microbiología Clínica. Barcelona 2010. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010; (Supl Esp Congreso):225.
- 69 Cobos-Trigueros N, Pitart C, Francesc M, Martínez JA, Almela M, López J, et al. Epidemiología de las infecciones originadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina productor de Leucocidina de Pantón-Valentine. Rev Esp Quimioter 2010; 23 (2):93-99.
- 70 Gorwitz, RJ, Jernigan, DB, Powers, JH, Jernigan JA et al. Strategies for clinical management of MRSA in the community: Summary of an experts' meeting convened by the Centers for Disease Control and Prevention 2006.
Disponible en: www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/CAMRSA_ExpMtgStrategies.pdf. (Consultado en Febrero, 2012).
- 71 Painsil E. Pediatric community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and colonization: trends and management. Curr Opin Pediatr 2007; 19:75.
- 72 Zaoutis TE, Toltzis P, Chu J, Abrams T, Dul M, Kim J, et al. Clinical and molecular epidemiology of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among children with risk factors for health care-associated infection: 2001-2003. Pediatr Infect Dis J 2006; 25:343-48.
- 73 Hultén KG, Kaplan SL, Gonzalez BE, Lamberth L B, Versalovic J et al. Three-year surveillance of community onset health care-associated *Staphylococcus aureus* infections in children. Pediatr Infect Dis J 2006; 25:349-53.
- 74 ABCs report: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* 2008. Active Bacterial Core Surveillance Emerging Infections Program Network.
Disponible en: www.cdc.gov/abcs/report-findings/survreports/mrsa08.htm (Consultado en Febrero, 2012).
- 75 Chua K, Laurent F, Coombs G, Grayson ML, Howden BP. Antimicrobial resistance: Not community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A clinician's guide to community MRSA – its evolving antimicrobial resistance and implications for therapy. Clin Infect Dis 2011; 52(1):99-114.
- 76 Tristan A, Bes M, Meugnier H, Lina G, Bozdogan B, Courvalin P, et al. Global distribution of Pantón-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2006. Emerg Infect Dis 2007; 13:594-600.
- 77 McDougal LK, Steward CD, Killgore GE, Chaitram JM, McAllister SK, Tenover FC. Pulsed-Field Gel Electrophoresis Typing of Oxacillin-Resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: Establishing a National Database. J Clin Microbiol 2003; 41:5113–20.
- 78 Tenover FC, Goering RV. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300: origin and epidemiology. J Antimicrob Chemother 2009; 64:441–69.
- 79 Otter J, French G. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. Lancet Infect Dis 2010; 10:277-39.
- 80 Vindel A, Cercenado E, Trincado P, Cuevas O, Ballesteros C, Bautista V, et al. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clones in Spain

-
- (2004-2010). Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago 16-20 September 2011. Abstract C2-078.
- 81 Hunter PA, Dawson S, French GL, Goossens H, Hawkey PM, Kuijper EJ, et al. Antimicrobial-resistant pathogens in animals and man: prescribing, practices and policies. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 Suppl 1:S3–17.
- 82 Van Loo I, Huijsdens X, Tiemersma E, De Neeling A, Van de Sande-Bruinsma N, Beaujean D, et al. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of animal origin in humans. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:1834–39.
- 83 Van Cleef BA, Broens EM, Voss A, Huijsdens XW, Züchner L. High prevalence of nasal MRSA carriage in slaughterhouse workers in contact with live pigs in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2010; 138:756–63.
- 84 Aspiroz C, Lozano C, Vindel A, Lasarte JJ, Zarazaga M, Torres C, et al. Skin lesion caused by ST398 and ST1 MRSA, Spain. *Emerg Infect Dis* 2010; 16:157–59.
- 85 Huber H, Koller S, Giezendanner N, Stephan R, Zweifel C. Prevalence and characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in humans in contact with farm animals, in livestock, and in food of animal origin, Switzerland, 2009. *Euro Surveill* 2010; 15(16):pii=19542.
Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19542>.
- 86 Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(12):751-762.
- 87 Ladhani S, Garbush M. Staphylococcal skin infections in children: rational drug therapy recommendations. *Paediatr Drugs* 2005; 7:77-102.
- 88 Yang ES, Tan J, Eells S, Rieg G, Tagudar G, Miller LG. Body site colonization in patients with community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and other types of *Staphylococcus aureus* skin infections. *Clin Microbiol Infect* 2009; 1469-71.
- 89 Mertz D, Frei R, Periat N, Zimmerli M, Battegay M, Fluckiger U, et al. Exclusive *Staphylococcus aureus* throat carriage: at-risk populations. *Arch Intern Med* 2009; 169:172–78.
- 90 Lautenbach E, Nachamkin I, Hu B, Fishman NO, Tolomeo P, Prasad P, et al. Surveillance cultures for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: diagnostic yield of anatomic sites and comparison of provider and patient collected samples. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:380-82.
- 91 Laudeerdale TI, Wang JT, Lee WS, Huang JH, McDonald LC, Huang IW, et al. Carriage rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* depend on anatomic location, the number of sites cultured, culture methods and the distribution of clonotypes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29:1553-59.
- 92 Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a metanalysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003; 36:131-39.

-
- 93 Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK, Fosheim GE, et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *J Infect Dis* 2008; 197:1226-34.
- 94 Miller MB, Weber DJ, Goodrich JS, Popowitch EB, Poe MD, Nyugen V, et al. Prevalence and risk factor analysis for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization in children attending child care centers. *J Clin Microbiol* 2011; 49:1041-47.
- 95 Creech CB, Kernodle DS, Alsentzer A, Wilson C, Edwards KM. Increasing rates of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:617-21.
- 96 Fritz SA, Garbutt J, Elward A, Shannonet W, Storch, G. Prevalence of and risk factors for community-acquired methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* colonization in children seen in a practice-based research network. *Pediatrics* 2008; 121:1090-98.
- 97 Tavares DA, Sá-Leão R, Miragaia M, de Lencastre H. Large screening of CA-MRSA among *Staphylococcus aureus* colonizing healthy young children living in two areas (urban and rural) of Portugal. *BMC Infect Dis* 2010; 10:110.
- 98 Fluegge K, Adams B, Luetke Volksbeck U, Serr A, Henneke P, Berner R, et al. Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a southwestern region of Germany. *Eur J Pediatr* 2006; 165:688-90.
- 99 Mari A, Aspiroz C, Lozano C, Hernández P, Rodríguez A, Torres C, et al. Estudio de colonización nasal comunitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina en la población general e un ambulatorio medio de atención primaria de Lleida. XIV Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Barcelona 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; (Supl Esp Congreso):225.
- 100 Rojo P. Still a low prevalence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in Spanish children. 25th European Society for Pediatric Infectious Diseases Meeting, Oporto, Portugal, 2-4 mayo, 2007. Abstract 289.
- 101 Crum NF, Lee RU, Thornton SA, Stine OC, Wallace MR, Barrozo C, et al. Fifteen-year study of the changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 2006; 119:943-51.
- 102 Paño JR, Garcia A, Aracil F, Martinez A. Community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* disease in two members of household in Spain. *Enferm Infecc Microbiol clin* 2010; 28(7):472-73.
- 103 HuijsdensXW, VanSanten-Verheuvcl MG, Spalburg E, Heck ME, Pluister GN, Eijkelkamp BA, et al. Multiple cases of familial transmission of community- acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2006; 44:2994-46.
- 104 Molinos A, Marcos L, Porras A, Peromingo E, Obando I. Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina de origen comunitario con transmisión intrafamiliar. *An Pediatr (Barc)* 2008; 69:577-92.
- 105 Adcock PM, Pastor P, Medley F, Patterson JE, Murphy TV. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in two child care centers. *J Infect Dis* 1998; 178:577-80.

-
- 106 Kazakova S, Hageman M, Matava A, Srinivasan L, Phelan B, Garfinkel T, et al. A clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among professional football players. *N Engl J Med* 2005; 352:468-75.
- 107 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among competitive sports participants-Colorado, Indiana, Pennsylvania, and Los Angeles County, 2000-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52:793-95.
- 108 Aiello AE, Lowy FD, Wright LN, Larson EL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among US prisoners and military personnel: review and recommendations for future studies. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:335-41.
- 109 Stemper ME, Brady JM, Qutaishat SS, G. Borlaug, J. Reed, K. D. Reed, et al. Shift in *Staphylococcus aureus* clone linked to an infected tattoo. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1444-46.
- 110 Diep BA, Chambers HF, Graber CJ, Szumowski JD, Miller LG, Han LL, et al. Emergence of multidrug-resistant, community-associated, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300 in men who have sex with men. *Ann Intern Med* 2008; 148:249-57.
- 111 Groom AV, Wolsey DH, Naimi TS, Smith K, Johnson S, Boxrud D, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rural American Indian community. *JAMA*. 2001; 286:1201-05.
- 112 Baggett HC, Hennessy TW, Rudolph K, Bruden D, Reasonover A. Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with antibiotic use and the cytotoxin Panton-Valentine leukocidin during a furunculosis outbreak in rural Alaska. *J Infect Dis* 2004; 189:1565-73.
- 113 Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Pacific Islanders-Hawaii, 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53.
- 114 Tong SY, McDonald MI, Holt DC, Currie BJ. Global implications of the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Indigenous populations. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1877-78.
- 115 Van Duijkeren E, Wolfhagen MJ, Heck ME, Wannet WJ. Transmission of a Panton-Valentine leukocidin-positive, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain between humans and a dog. *J Clin Microbiol* 2005; 43:6209-11.
- 116 Loeffler A, Lloyd DH. Companion animals: a reservoir for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community? *Epidemiol Infect* 2010; 138(5):595-605.
- 117 Como-Sabetti KJ, Harriman KH, Fridkin SK, Jawahir SL, Lynfield R. Risk factors for community-associated *Staphylococcus aureus*: results from parallel studies including methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* compared to uninfected controls. *Epidemiol Infect* 2011; 139(3):419-29.
- 118 Edelstein M, Kearns A, Cordery R. Panton-Valentine Leukocidin associated *Staphylococcus aureus* infections in London, England: clinical and socio-demographic

-
- characterization, management, burden of disease and associated costs. *J Infect Public Health* 2011; 4(3):145-53.
- 119 Pérez-Roth E, Alcoba-Flórez J, López-Aguilar C, Rivero-Pérez B, Gutiérrez-González I, et al. A Case of Familial Furunculosis Associated to Community-Acquired Leukocidin-Positive Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* ST152. *J Clin Microbiol* 2010; 48(1):329-32.
- 120 Diep BA, Otto M. The role of virulence determinants in community-associated MRSA pathogenesis. *Trends Microbiol* 2008; 16(8):361-9.
- 121 Diep BA, Gill SR, Chang RF, Phan TH, Chen JH, Davidson MG, et al. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2006; 367:731-39.
- 122 Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003; 111(9):1265-73.
- 123 Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10(4):781-91.
- 124 Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(6):1549-55.
- 125 Classification of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec): guidelines for reporting novel SCCmec elements. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(12):4961-67.
- 126 Deresinski S. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Evolutionary, Epidemiologic and Therapeutic Odyssey. *Clin Infect Dis* 2005; 40:562-73.
- 127 Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol* 2008; 8(6):747-63.
- 128 Pantón, PN, Valentine, FCO. Staphylococcal toxin. *Lancet* 1932; 1:506.
- 129 Genestier AL, Michallet MC, Prevost G, Bellot G, Chalabreysse L, Peyrol S, et al. *Staphylococcus aureus* Pantón-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. *J Clin Invest* 2005; 115:3117–27.
- 130 Boyle-Vavra S, Daum R. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Pantón–Valentine leukocidin. *Laboratory Investigation* 2007; 87:3-9.
- 131 Wardenburg JB, Bae T, Otto M, Deleo FR, Schneewind O. Poring over pores: alpha-hemolysin and Pantón-Valentine leukocidin in *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Nat Med* 2007; 13:1405–6.
- 132 Bartlett AH, Foster TJ, Hayashida A, Park PW. A toxin facilitates the generation of chemokine gradients and stimulates neutrophil homing in *Staphylococcus aureus* pneumonia. *J Infect Dis* 2008; 198: 1529-1535.

-
- 133 Wang R, Braughton KR, Kretschmer D. Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. *Nat Med* 2007; 13:1510–14.
- 134 Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, Brown EL, Bes M, Benito Y et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine Leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science* 2007; 315(5815):1130-33.
- 135 Bocchini CE, Hulten KG, Mason Jr EO. Panton-Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory responses and local disease in acute hematogenous *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2006; 117(2):433-40.
- 136 Goering RV, McDougal LK, Fosheim GE, Bonnstedter KK, Wolter DJ, Tenover FC. Epidemiologic distribution of the Arginine Catabolic Mobile Element (ACME) Among Selected Methicillin- Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Isolates. *J Clin Microbiol* 2007; 45(6):1981-84.
- 137 Montgomery CP, Boyle-Vavra S, Daum RS. The arginine catabolic mobile element is not associated with enhanced virulence in experimental invasive disease caused by the community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genetic background. *Infect Immun* 2009; 77:2650.
- 138 Loughman JA, Fritz SA, Storch GA, Hunstad DA. Virulence gene expression in human community acquired *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect Dis* 2009; 199(3):294-301.
- 139 Villaruz AE, Bubeck Wardenburg J, Khan BA, Whitney, A, Sturtevant, D. A point mutation in the agr locus rather than expression of the Panton-Valentine leukocidin caused previously reported phenotypes in *Staphylococcus aureus* pneumonia and gene regulation. *J Infect Dis* 2009; 200:724-34.
- 140 Montgomery CP, Boyle-Vavra S, Adem PV, Lee JC, Husain AN, Clasen J, et al. Comparison of virulence in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pulsotypes USA300 and USA400 in a rat model of pneumonia. *J Infect Dis* 2008; 198:561-70.
- 141 Rasigade JP, Laurent F, Lina G, Meugnier H, Bes M, Vandenesch F et al. Global distribution and evolution of Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*, 1981-2007. *J Infect Dis* 2010; 201(10):1589-97.
- 142 Tristan A, Ferry T, Durand G, Dauwalder O, Bes M, Lina G, et al. Virulence determinants in community and hospital methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2007; 65 Suppl 2:S105–109.
- 143 Rossney AS, Shore AC, Morgan PM, Fitzgibbon MM, O'Connell B, Coleman DC. The emergence and importation of diverse genotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* harboring the Panton-Valentine leukocidin gene (pvl) reveal that pvl is a poor marker for community acquired MRSA strains in Ireland. *J Clin Microbiol* 2007; 45:2554–63.
- 144 Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, Vandenesch F, Etienne J, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1128-32.

-
- 145 Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, Vandenesch F et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002; 359:753-59.
 - 146 Ward PD, Turner WH. Identification of staphylococcal Panton-Valentine leukocidin as a potent dermonecrotic toxin. *Infect Immun* 1980; 28:393–97.
 - 147 Cremieux AC, Dumitrescu O, Lina G, Valle C, Coé JF, Muffat - Joly M, et al. Panton Valentine leukocidin enhances the severity of community associated methicillin resist *Staphylococcus aureus* rabbit osteomyelitis. *PloS One* 2009; 4:37204.
 - 148 Diep BA, Chan L, Tattévin P, Kajikawa O, Martin TR, Basuino L, et al. Polymorphonuclear leukocytes mediate *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin –induced lung inflammation and injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:5587-92.
 - 149 Bubeck Wardenburg, J, Palazzolo-Ballance AM, Otto M, Schneewind O, DeLeo FR. Panton-Valentine leukocidin is not a virulence determinant in murine models of community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* disease. *J Infect Dis* 2008; 198(8):1166-70
 - 150 Voyich JM, Otto M, Mathema B, et al. Is Panton-Valentine Leukocidin the Major Virulence Determinant in Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Disease? *J Infect Dis* 2006; 194:1761–70.
 - 151 Hamilton SM, Bryant AE, Carroll KC, Lockary V, Ma Y, McIndoo E, et al. In vitro production of Panton-Valentine leukocidin among strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing diverse infections. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1550.
 - 152 Hermos CR, Yoong P, Pier GB. High levels of antibody to Panton-Valentine leukocidin are not associated with resistance to *Staphylococcus aureus* -associated skin and soft-tissue infection. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1138.
 - 153 Micrococcus poisoning. *J Ant* 1882; 17:24-58.
 - 154 Gorwitz, R. A Review of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin and Soft Tissue Infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:1-7.
 - 155 Daum RS. Skin and Soft-Tissue Infections caused by methicillin –resistant *Staphylococcus aureus*. *N Eng J Med* 2007; 357:380-90.
 - 156 Purcell K, Fergie J. Epidemic of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections:a 14-year study at Driscoll Children's Hospital. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:980-85.
 - 157 Eells SJ, Chira S, David CG, Craft N, Miller LG. Non-suppurative cellulitis: risk factors and its association with *Staphylococcus aureus* colonization in an area of endemic community associated methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Epidemiol Infect* 2011; 138(4):606-12.

-
- 158 Swanson DL, Vetter RS. Bites of brown recluse spider and suspected necrotic arachnidism. *N Engl J Med* 2005; 352:700-707.
- 159 Sattler CA, Mason EO Jr, Kaplan SL. Prospective comparison of risk factors and demographic and clinical characteristics of community-acquired, methicillin-resistant versus methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:910-17
- 160 Miller LG, Perdreau-Remington F, Bayer AS, Diep B, Tan N, Bharadwa K, et al. Clinical and Epidemiologic Characteristics Cannot Distinguish Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection from Methicillin-Susceptible *S. aureus* Infection: A Prospective Investigation. *Clinical Infection Diseases* 2007;44:471-82.
- 161 Miller LG, Quan C, Shay A, Mostafaie K, Bharadwa K, Tan N, et al. A prospective investigation of outcomes after hospital discharge for endemic, community-acquired methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* skin infection. *Clin Infect Dis* 2007; 44:483- 92.
- 162 Orscheln RC, hunstad DA, Fritz SA, Loughman JA, Mitchell K, Storch EK et al. Contribution of genetically restricted methicillin susceptible strain to the ongoing epidemic of community acquired *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2009; 49:536-42
- 163 Tinelli M, Monaco M, Vimercati A, Ceraminiello A, Pantosti A. Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in skin and soft tissue infections, in northern Italy. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(2); 225-57.
- 164 Boubaker K. Panton Valentine leukocidin and staphylococcal skin infection in schoolchildren. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:121-24.
- 165 Giundice P, Blanc V, Rougemont A, Bes M, Lina G, Hubiche T, et al. Primary skin abscesses are mainly caused by Panton –Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* strains. *Dermatology* 2009; 219(4): 299-302.
- 166 Gonzalez BE, Kaplan SL. Severe Staphylococcal Infections in Children. *Pediatric annals* 2009; 37(10):686-93.
- 167 Young TP, Maas L, Trop AE, Brown L. Etiology of septic arthritis in children: an update for the new millenium. *Am J Emerg Med* 2011; 29(8):899-902.
- 168 Martinez-Aguilar G, Avalos-Mishaan A, Hulten K, Hammerman W, Mason EO Jr, Kaplan SL. Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23:701-06
- 169 Arnold SR, Elias D, Buckingham SC, Thomas ED, Novais E, Arkader A, et al. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community –associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Orthop* 2006; 26:703-708.
- 170 Dohin B, Gillet Y, Kohler R, Lina G, Vandenesch F, Vanhems P, et al. Pediatric bone and joint infections caused by Panton Valentine leukocidine positive *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:1042-48.

-
- 171 Pannaraj PS, H.K., Gonzalez BE, Mason EO Jr, Kaplan SL. Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Clin Infect Dis 2006; 43:953-60.
- 172 Brook, I. Recovery of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* from a child with acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 2008; 27:894.
- 173 Brook, I, Foote PA, Hausfeld JN. Increase in the frequency of recovery of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the acute and chronic maxillary sinusitis. J Med Microbiol 2008; 57 (8):1015-17.
- 174 Kobayashi D, Givner LB, Yeatts RP, Anthony EY, Shetty AK. Infantile orbital cellulitis secondary to community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J AAPOS 2011; 15(2):208-10.
- 175 Barril MF, José P, Echave C, Tomezzoli S, Fiorini S, López EL. Nasal septal abscess. Arch Argent Pediatr 2008; 106(6):538-41.
- 176 Duggal P, Naseri I, Sobol SE. The increase risk of community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* neck abscess in young children 16 months. Laryngoscope 2011; 121(1):51-55.
- 177 Wright, C. Stocks R, Armstrong D, Arnold S, Gould H. Pediatric mediastinitis as complication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* retropharyngeal abscess. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008;134:372
- 178 Agwu A, B.K., Ross T, Carroll KC, Halsey NA. Cholera-like diarrhea and shock associated with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (USA400 clone) pneumonia. Pediatr Infect Dis J 2007; 26(3):271-73.
- 179 Shulman ST, Ayoub EM. Severe Staphylococcal sepsis in adolescents. Pediatrics 1976; 58(1):59-66.
- 180 Adem PV, Montgomery CP, Husain AN, Koogler TK, Arangelovich V, Humilier M, et al. *Staphylococcus aureus* sepsis and the Waterhouse-Friderichsen syndrome in children. N Engl J Med 2005; 353:1245-51.
- 181 Gonzalez, BE, Martinez-Aguilar, G, Hulten, KG, Hammerman WA, Coss-Bu J. Severe Staphylococcal sepsis in adolescents in the era of community-acquired methicillin- *Staphylococcus aureus*. Pediatrics 2005; 115:642-48
- 182 Castaldo ET, Yang EY. Severe sepsis attributable to community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging fatal problem. Am Surg 2007; 73(7):684-87.
- 183 Reed C, Kallen AJ, Patton M, Arnold M, Farley M, Hageman J, et al. Infection with community-onset *Staphylococcus aureus* and influenza virus in hospitalized children. Pediatr Infect Dis J 2009; 28(7):572-76
- 184 Creel M, Benner K, Winkler M. Severe invasive community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in previously healthy children. Pediatr Crit Care Med 2009; 10(3):323-27.

-
- 185 Cunningham A, Brik T, Cooper M, Danin J, Hunt D, Jeanes A, Kearns AM, et al. Severe invasive Panton-Valentine leucocidin positive *Staphylococcus aureus* infections in children in London, UK. *J Infect* 2009; 59(1):28-36.
- 186 Wehrhahn MC, Robinson JO, Pearson JC, O'Brien FG, Tan HL, Coombs GW, et al. Clinical and laboratory features of invasive community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a prospective case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29(8):1025-33.
- 187 Gerard D, Mariani-Kurkdjian P, Sachs P, Berrebi D, Van-Den-Abbeele T, Dauger S. Facial necrotizing fascitis in an infant caused by a five toxin-secreting methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Intensive Care Med* 2009; 53(6):1445-46.
- 188 Dehority W, W.E., Vernon PS, Lee C, Perdreau-Remington F, Bradley J, Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing fascitis in a neonate. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(11):1080-81.
- 189 Hayani KC, M.R., Oyedele T, Hulten KG. Neonatal necrotizing fascitis due to community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(5):480-81.
- 190 Changchien CH, Ceh YY, Chen SW, Chen WL, Tsay JG, Chu C. Retrospective study of necrotizing fasciitis and characterization of its associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Taiwan. *BMC Infect Dis* 2010; 31(11):297.
- 191 Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, Mehdi S, Perlroth J, Bayer AS, et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005; 352(14):1445-53.
- 192 Menif K, Bouziri A, Borgi A, Khaldi A, Ben Hassine L, Ben Jaballah N. Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* preseptal cellulitis complicated by zygomatic osteomyelitis, cavernous sinus thrombosis and meningitis in a healthy child. *Fetal Pediatr Pathol* 2011; 30(4):252-56.
- 193 Bruns AS, Sood N. Community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* epidural abscess with bacteremia and multiple lung abscesses: case report- *Am J Crit Care* 2009; 18(1):86-87.
- 194 Khairulddin N, Lamagni T. Emergence of MRSA bacteremia among children in England and Wales, 1990-2001. *Arch Dis Child* 2004; 89:378-79.
- 195 Gonzalez BE, Hulten KG, Lamberth LB, Hammerman WA, Mason EO, Kaplan SL. Pulmonary manifestations in children with invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41(5): 583-90.
- 196 Shilo N, Quach C. Pulmonary infections and community associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a dangerous mix? *Paediatr Respir Rev* 2011; 12(3):182-89.
- 197 Bradley S. *Staphylococcus aureus* pneumonia: emergence of MRSA in the community. *Respir Crit Care Med* 2005; 26(6):643-49.
- 198 Hidron A, Low C, Honing E, Blumberg H. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA 300 as a cause of necrotizing community-onset pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:384-92.

-
- 199 Carrillo-Marquez M, Hulten K, Hammerman W, Lamberth L, Mason E, Kaplan S. *Staphylococcus aureus* pneumonia in children in the era of community-acquired methicillin-resistance at Texas Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(7):545-50.
- 200 Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, Ochoa L, Smith EO, Kaplan SL, Brandt ML. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics* 2004; 113(6):1735-40.
- 201 Alfaro C, Fergie J, Purcell K. Emergence of community –acquired methicilin –resistant *Staphylococcus aureus* in complicated paraneumonic effusions. *Pediatric Infect Dis J* 200; 24:272-76.
- 202 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza — Louisiana and Georgia, December 2006-January 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56(14):325-29.
- 203 Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-04 influenza season. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(6):894-99.
- 204 Gillet Y, Vanhems P, Lina G, Le Bes M, Vandenesch F, Floret D. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2007; 45:315-21.
- 205 García A, Nieto M, Garcia A, Oñoro G, Pérez E, Serrano G. Neumonía y derrame pleural por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina productor de leucocidina de Panton- Valentine: muy infrecuente y peligroso. *An Pediatr (Barc)* 2001; 82-83.
- 206 Thomas B, Pugalenti A, Chilvers M. Pleuropulmonary complications of PVL positive *Staphylococcus aureus* infection in children. *Act Ped* 2009; 98:1372-75.
- 207 Vardakas KZ, Matthaiou DK, Falagas ME. Comparison of community-acquired pneumonia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* producing the Panton-Valentine leukocidin. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(12):1476-85.
- 208 Bentzmann S, Tristan A, Etienne J, Brousse N, Vandenesch F, Lina G. *Staphylococcus aureus* isolates associated with necrotizing pneumonia bind to basement membrane type I and IV collagens and laminina. *J Infect Dis* 2004; 190:1506-15.
- 209 Obando I, Valderrabanos ES, Millan JA, Neth OW. Necrotising pneumonia due to influenza A (H1N1) and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300: successful management of the first documented paediatric case. *Arch Dis Child* 2010; 95(4):305-6.
- 210 Cheng V, Lau YK, Lee KL, Yiu K-H, Chan K-H, Ho P-L, et al. Fatal co-infection with swine origin influenza virus A/H1N1 and community-acquired methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect* 2009; 59:366-70.

-
- 211 Gorenstein A, Gross E, Houry S, Gewirts G, Katz S. The pivotal role of deep vein thrombophlebitis in the development of acute disseminated staphylococcal disease in children. *Pediatrics* 2000; 106(6):87.
- 212 Miles F, Voss L, Segendin E, Anderson BJ. Review of *Staphylococcus aureus* infections requiring admission to a pediatric intensive care unit. *Arch Dis Child* 2005; 90(12):1274-78.
- 213 Valente Am, Jain R, Sheurer M, Fowler VG Jr, Corey GR, Bengur AR, et al. Frequency of infective endocarditis among infants and children with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Pediatrics* 2005; 115:15-19.
- 214 Horvath FL, Brodeur AE, Cherry JD. Deep thrombophlebitis associated with acute osteomyelitis. *J Pediatr* 1971; 79:815-18.
- 215 Cray SE, Buchanan GR, Drake CE, Journeycake JM. Venous thrombosis and thromboembolism in children with osteomyelitis. *J Pediatr Orthop* 2006; 149(4):537-41.
- 216 Hollming ST, Copley LA, Brownw RH, et al. Deep venous thrombosis associated with osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89(7):1517-23.
- 217 Obando I, Croche B, Madrid D, Neth O. Osteomielitis aguda por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina productor de Leucocidina de Panton-Valentine asociada a trombosis venosa profunda y embolismos sépticos pulmonares en dos pacientes pediátricos, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2011; 29(7):550-51.
- 218 Gonzalez BE, Teruya J, Mahoney DH, Hulten KG, Edwards R, Lamberth LB, et al. Venous thrombosis associated with staphylococcal osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2006; 117(5):1613-79.
- 219 Fortunov, R Hulten K, Hammerman W, Mason E, Kaplan S. Community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in term and near term previously healthy neonates. *Pediatrics* 2006; 118:874.
- 220 Bradley J. CA-MRSA infections an increasing concern in early infancy *AAP News* 2006; 27:16.
- 221 Centers for Disease Control and Prevention. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection among Healthy Newborns: Chicago and Los Angeles County, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55 (12):329-32.
- 222 Rojo P, Barrios M, Palacios A, Gomez C, Chaves F. Community-associated *Staphylococcus aureus* infections in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8:541–54.
- 223 Kaplan S. Implications of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community-acquired pathogen in pediatric patients. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19(3):747-57.
- 224 Baker CJ. Large CA-MRSA disease burden mandates prompt diagnosis, appropriate management. *AAP News* 2007; 28:1-9.
- 225 Nathwani D, Morgan M, Masterton R, Dryden M, Cookson B, French G, et al. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant

-
- Staphylococcus aureus* infections presenting in the community. J Antimicrob Chemother 2008; 61:976–94.
- 226 Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. Clinical Practice Guidelines 2011; 52(3):18-55.
- 227 PVL sub-group of Steering Group in Healthcare Associated infection. Guidance on the diagnosis and management of PVL associated *Staphylococcus aureus* infections in England. 2nd edition 2008 UK: Health Protection Agency. Disponible en www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/12264786416.
- 228 Gillet Y, Dumitrescu O, Tristan A, Dauwalder O, Javouhey E, Floret D, et al. Pragmatic management of Panton-Valentine leukocidin-associated staphylococcal diseases. J Antimicrob Agents 2011; 38(6):457-64.
- 229 Mensa J, Barberán J, Llinares P, Picazo J, Bouza E, Álvarez F, et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Rev Esp Quimioter 2008; 21(4):234-258.
- 230 Lowy FD, Kaplan SL. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in children. UpToDate® 2007. Disponible en: http://www.uptodateonline.com/utd/content/topic.do?topicKey=pedi_id/6056/ (Consultado en febrero 2012)
- 231 Kaplan SL. Treatment of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Pediatr Infect Dis J 2005; 24:457.
- 232 Martinez-Aguilar G, Hammerman WA, Mason EO, Kaplan SL. Clindamycin treatment of invasive infections caused by community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in children. Pediatr Infect Dis J 2003; 22:593-8.
- 233 Frank AL, Marcinak JF, Mangat PD, Tjhio JT, Kelkar S, Schreckenberger, et al. Clindamicina treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. Pediatr Infect Dis J 2002; 21:530-34.
- 234 Lewis JS, Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in Staphylococci: should clinicians microbiologists be concerned? Clin Infect Dis 2005; 40:280–85.
- 235 Hyun DY, Mason EO, Forbes A, Kaplan SL. Trimethoprim-sulfamethoxazole or clindamycin for treatment of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. Pediatr Infect Dis J 2009; 28:57–59.
- 236 Messina AF, Namtu K, Guild M, Dumonis JA, Berman DM. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for children with acute osteomyelitis. Ped Infect Dis 2011; 30(12):1019-21.
- 237 Adra M, Lawrence KR. Trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of severe *Staphylococcus aureus* infections. Ann Pharmacother 2004; 38:338–41.

-
- 238 Ruhe J, Monson T, Bradsher R, et al. Use of long-acting tetracyclines for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: case series and review of the literature. Clin Infect Dis 2005; 40:1429–34.
- 239 Marcinak JF, Frank AL. Treatment of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. Curr Opin Infect Dis 2003; 16:265–69.
- 240 Yogev R, Patterson LE, Kaplan SL, Adler S, Morfin MR, Martin A, et al. Linezolid for the treatment of complicated skin and skin structure infections in children. Pediatr Infect Dis J 2003; 22 Suppl 9:S172–77.
- 241 Chen CJ, Chiu CH, Lin TY, Lee ZL, Yang WE, Huang YC. Experience with linezolid therapy in children with osteoarticular infections. Pediatr Infect Dis 2007; 26:985–88.
- 242 Saiman L, Goldfarb J, Kaplan SA, Wible K, Edge-Padbury B, Na-berhuis-Stehouwer S, et al. Safety and tolerability of linezolid in children. Pediatr Infect Dis J 2003; 22 Suppl 9:S193–200.
- 243 Perlroth J, Kuo M, Tan J, Bayer AS, Miller LG. Adjunctive use of rifampicin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review of the literature. Arch Intern Med 2008; 168:805–19.
- 244 Bilziotis IA, Ntziora F, Lawrence KR, Fañagas ME. Rifampicin as adjuvant treatment of Gram-positive bacterial infections: a systematic review of comparative clinical trials. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26:849–56.
- 245 Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Clin Infect Dis 2009; 49:325–27.
- 246 Frymoyer A, Hersh AL, Coralic Z, Benet LZ, Guglielmo BJ. Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. Pediatr Infect Dis J 2009; 28:398–402.
- 247 Baker CJ, Frenck, RW. Change in management of skin/soft tissue infections needed. AAP news 2004; 25:105–17.
- 248 Fergie J, Purcell K. The treatment of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Pediatr Infect Dis J 2008; 27:67–68.
- 249 Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clin Infect Dis 2005; 41:1373–406.
- 250 Rajendran PM, Young D, Maurer T, Chambers H, Perdreau-Remington F, Ro P, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cephalexin for treatment of uncomplicated skin abscesses in a population at risk for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:4044.
- 251 Lee MC, Rios AM, Aten MF, Mejias A, Cavuoti D, McCracken GH, et al. Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by

-
- community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:123-27.
- 252 Schmitz GR, Bruner D, Pitotti R, Olderog C, Livengood T, Williams J, et al. Randomized controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin abscesses in patients at risk for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Emerg Med* 2010; 56:283–87.
- 253 Duong M, Markwell S, Peter J, Barenkamp S. Randomized, controlled trial of antibiotics in the management of community-acquired skin abscesses in the pediatric patient. *Ann Emerg Med* 2010; 55:401–7.
- 254 Szumowski JD, Cohen DE, Kanaya F, Mayer KH. Treatment and outcomes of infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at an ambulatory clinic. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:423.
- 255 Ruhe JJ, Smith N, Bradsher RW, Menon A. Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections: impact of antimicrobial therapy on outcome. *Clin Infect Dis* 2007; 44:777–84.
- 256 Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, Ellis MW, Starnes WF, Hasewinkle WC et al. Comparison of shortcourse (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* 2004; 164:1669–74.
- 257 Ruhe JJ, Menon A. Tetracyclines as an oral treatment option for patients with community onset skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3298–303.
- 258 Elliott DJ, Zaoutis TE, Troxel AB, Loh A, Keren R. Empiric antimicrobial therapy for pediatric skin and soft-tissue infections in the era of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics* 2009; 123:959–66.
- 259 Jeng A, Beheshti M, Li J, Nathan R. The role of beta-hemolytic streptococci in causing diffuse, nonculturable cellulitis: a prospective investigation. *Medicine* 2010; 89:217–26.
- 260 Daum RS. Clinical practice: skin and soft tissue infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *N England J Med* 2007; 357(4):380-90.
- 261 Dumitrescu O, Badiou C, Bes M, George N, Forbes AR, Drougka E, Chan KS, et al. Effects of antibiotics, alones and in combination, on Panton- Valentine leukocidin production *Staphylococcus aureus* reference strain. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:384-88.
- 262 Hidron AI, Low CE, Honing EG, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300 as a cause of necrotizing community-onset pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:384-92.
- 263 Creech CB, Johnson BG, Bartilson RE, Yang E, Barr FE. Increasing use of extracorporeal life support in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sepsis in children. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8(3):231-35.
- 264 Cosgrove SE, Fowler VG. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 5:S386-39.

-
- 265 Yanagisawa C, Hanaki H, Natae T, Sunakawa K. Neutralization of staphylococcal exotoxins in vitro by human-origin intravenous immunoglobulin. *J Infect Chemother* 2007; 13:368–72.
- 266 Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, Genestier AL, Eyssade N, Peyrol S, et al. Neutralization of *Staphylococcus aureus* Panton Valentine leukocidin by intra-venous immunoglobulin in vitro. *J Infect Dis* 2004; 189:346–53.
- 267 Brown EL, Bowden MG, Bryson RS, Hulten KG, Bordt AS, Forbes A, et al. Pediatric antibody response to community-acquired *Staphylococcus aureus* infection is directed to Panton-Valentine leukocidin. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16:139–41.
- 268 Croze M, Dauwalder O, Dumitrescu, Badiou C, Gillet Y, Genestier AL, et al. Serum antibodies against Panton Valentine leukocidin in a normal population and during *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:144-48.
- 269 Yoong P, Pier GB. Antibody-mediated enhancement of communityacquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:2241–46.
- 270 Libert N, Borne M, Javier F, Batjom E, Cirodde A, Nizou JY, et al. Successful treatment of life-threatening Panton-Valentine leucocidin positive *Staphylococcus aureus* pneumonia with antibiotics and immunoglobulins targeting the toxin production. *Rev Med Interne* 2009; 10:907-10.
271. Salliot C, Zeller V, Puechal X, Manceron V, Sire S, Varache N, et al. Panton-Valentine leukocidin –producing *Staphylococcus aureus* infections: report of 4 French cases. *Scan J Infect Dis* 2006; 38:192-95.
- 272 Hampson FG, Hancock SW, Primhak RA, Disseminated sepsis due to Panton Valentine leukocidin strain of community acquired methicilin resistant *Staphylococcus aureus* and the use of intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Dis Child* 2006; 91:20-21.
- 273 Rouzic N, Janvier F, Libert N, Javouhey E, Lina G, Nizou JY, et al. Prompt and successful toxin-targeting treatment of three patients with necrotizing pneumonia due to *Staphylococcus aureus* strains carrying the Panton–Valentine leukocidin genes. *J Clin Microbiol* 2010; 48:1952–55.
- 274 Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; 35:2686–92.
- 275 Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, McIndoo E, Wallace RJ, Bryant A. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2007; 195:202–11.
- 276 Booker BM, Stahl L, Smith PF. In vitro antagonism with the combination of vancomycin and clindamycin against *Staphylococcus aureus*. *J Appl Res* 2004; 4:385–95.
- 277 Chiang FY, Climo M. Efficacy of linezolid alone or in combination with vancomycin for treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3002–4.

-
- 278 Stevens DL, Wallace RJ, Hamilton SM, Brayant AE. Successful treatment of staphylococcal toxic shock syndrome with linezolid: a case report and in vitro evaluation of the production of toxic shock syndrome toxin type 1 in the presence of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2006; 42:729–30.
- 279 Soavi L, Signorini L, Stelli R, Acquarolo A, Fiorense B, Magri S, et al. Linezolid and clindamycin improve the outcome of severe necrotizing pneumonia due to community acquired methicilin resistant *Staphylococcus aureus*. *Infez Med* 2011; 19(1):42-4.
- 280 Li HT, Zhang TT, Huang J, Zhou YQ, Zhu JX, Wu BQ. Factors associated with the outcome of life-threatening necrotizing pneumonia due to community-acquired *Staphylococcus aureus* in adult and adolescent patients. *Respiration* 2011; 81(6):448-60.
- 281 Micek ST, Dunne M, Kollef MH. Pleuropulmonary complications of Panton Valentine leukocidin-positive community –acquired methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chest* 2005; 128:2732-38.
- 282 Fortunov R., Hulten K, Hammerman W, Masson E, Kaplan S. Evaluation and treatment of community -acquired *Staphylococcus aureus* infections in term and late-preterm previously healthy neonates. *Pediatrics* 2007; 120:937-45.
- 283 American Academy of Pediatrics. Staphylococcal infections. In Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006:598–610.
- 284 Deville JG, Adler S, Azimi PH, Jantausch BA, Morfin MR, Beltran S, et al. Linezolid versus vancomycin in the treatment of known or suspected resistant gram-positive infections in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22 Suppl 9:S158–63.
- 285 Ardura MI, Mejías A, Katz KS, Revell P, McCracken GH, Sánchez PJ. Daptomycin therapy for invasive Gram-positive bacterial infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:1128.
- 286 Abdel-Rahman SM, Chandorkar G, Akins RL, Bradley JS, Jacobs RF, Donovan J, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of daptomycin 8 to 10 mg/kg in children aged 2 to 6 years with suspected or proved Gram-positive infections. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(8):712-14.
- 287 Carpenter, CF, Chambers, HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 38:994.
- 288 Arbeit, RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI, et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1673.
- 289 Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005; 191:2149.
- 290 Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, et al. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin- aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 5:S341–53.

-
- 291 Loeffler AM, Drew RH, Perfect JR, Grethe NI, Stephens JW, Gray SL et al. Safety and efficacy of quinopristin /dalfopristin for treatment of invasive Gram-positive infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:950-56.
- 292 Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Telavancina: novel lipoglycopeptide. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1908–14.
- 293 Ragle BE, Bubeck J. Anti a-hemolysin monoclonal antibodies mediate protection against *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Infect. Immun* 2009; 77:2712-18.
- 294 Falagas ME, Bliziotis IA, Fragoulis KN. Oral rifampin for eradication of *Staphylococcus aureus* carriage from healthy and sick populations: a systematic review of the evidence from comparative trials. *Am J Infect Control* 2007; 35:106–14.
- 295 Loeb M, Main C, Walker-Dilks C, Eady A. Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4:CD003340.
- 296 CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: sixteenth informational supplement M100-S16. (Wayne, PA: CLSI, 2006).
- 297 Oliveira DC, de Lencastre H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the mec element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(7):2155-61.
- 298 Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995; 33(9):2233-39.
- 299 Enright MC, Day NP, Davies CE, Peacock SJ, Spratt BG. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2000; 38(3):1008-15.
- 300 Shopsin S, Mathema B, Alcabes P, Said-Salim B, Lina G, Matsuka A, Martinez J, Kreiswirth BN. Prevalence of agr specificity groups among *Staphylococcus aureus* strains colonizing children and their guardians. *J Clin Microbiol* 2003; 41:456-59.
- 301 Domenech, J.M. Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 9. Comparación de dos proporciones. Medidas de asociación y de efecto. 11ª ed. Barcelona: Signo; 2010.
- 302 Chaves F. Emergencia de infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina asociadas a la comunidad: ¿debemos dar la alerta? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(10):672–74.
- 303 Holmes A, Ganner M, Mcguane S, Pitt T, Cooksoon D , Kearns A. *Staphylococcus aureus* Isolates Carrying Panton Valentine Leucocidin genes in England and Wales: frequency, characterization and association with clinical disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43:2384-90.

-
- 304 Prevoost G, Couppie P, Prevoost P, Gayet S, Petiau P, Cribier B, et al. Epidemiological data on *Staphylococcus aureus* strains producing synergohymenotropic toxins. J Med Microbiol 1995; 42:237–45.
- 305 Rojo P, Gómez C, Petraitiene B, Zilinskaite V, Faluo-Pecurariu, Palacios A, et al. Community-acquired skin and soft tissue *Staphylococcus aureus* infections across Europe, influence of Pantón -Valentine Leukocidin. ESPID 2011- 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. 2011 La Haya.
- 306 Mithoe D, Rijnders MI, Roede BM, Stobberingh E, Möller AV. Prevalence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and Pantón-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* in general practice patients with skin and soft tissue infections in the northern and southern regions of The Netherlands. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31(3):349-56.
- 307 Demir T, Coplu N, Bayrak H, Turan M, Buyukguclu T, Aksu N, et al. Pantón-Valentine leukocidin gene carriage among *Staphylococcus aureus* strains recovered from skin and soft tissue infections in Turkey. J Antimicrob Chemother 2012. [Epub ahead of print]
- 308 Shallcross LJ, Williams K, Hopkins S, Aldridge RW, Johnson AM, Hayward AC. Pantón-Valentine leukocidin associated staphylococcal disease: a cross-sectional study at a London hospital, England. Clin Microbiol Infect 2010; 16(11):1644-48.
- 309 Longtin Y, P. Sudre P, Francois, P, Schrenzel J, Aramburu C, Pastore R, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: risk factors for infection, and long-term follow-up. Clin Microbiol Infect 2009; 15:552–59.
- 310 Mongkolrattanothai K, Aldag J, Mankin P, Gray B. Epidemiology of community-onset *Staphylococcus aureus* infections in pediatric patients: an experience at a Children's Hospital in central Illinois. BMC Infectious Diseases 2009; 9:112
- 311 Sdougkos G, Chini V, Papanastasiou DA, Christodoulou G, Stamatakis E, Vris A, et al. Community-associated *Staphylococcus aureus* infections and nasal carriage among children: molecular microbial data and clinical characteristics. Clin Microbiol Infect 2008; 14:995-1001
- 312 Eady A, Cowe J. Staphylococcal revisited: community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*- an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. Curr Opin Infect Dis 2003; 16:103-24.
- 313 Balma-Mena A, Lara-Corrales I, Zeller J, Richardson S, McGavin MJ, Weinstein M, Pope E. Colonization with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with atopic dermatitis: a cross-sectional study. Int J Dermatol 2011 Jun; 50(6):682-88.
- 314 Matiz C, Tom WL, Eichenfield LF, Pong A, Friedlander SF. Children with dermatitis atopic appears less likely to be infected with community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: the San Diego experience. Pediatr Dermatol 2011; 28(1):6-11.
- 315 Stenhem M, Ortqvist A, Ringberg H, Larsson L, Olsson-Liljequist B, Sara Hæggmanet. Imported methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Sweden. Emerg Infect Dis 2010; 16:189–96.

-
- 316 Böcher S, Gervelmeyer A, Monnet DL, Molbak K, Skov RL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: risk factors associated with community-onset infections in Denmark. Clin Microbiol Infect 2008; 10:942–48.
- 317 Maier J, Melzl H, Reischl U, Drubel I, Witte W, Lehn N, et al. Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Germany associated with travel or foreign family origin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24:637–39.
- 318 Helgason KO, Jones ME, Edwards G. Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* and foreign travel. J Clin Microbiol. 2008;46:832–33.
- 319 Larsen AR, Böcher S, Stegger M, Goering R, Pallesen LV, Skov R. Epidemiology of the European Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CC80-MRSAIV) in Denmark 1994–2004. J Clin Microbiol 2008; 46:62–8.
- 320 Barrios M, Rojo P, Chaves F. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children in Madrid, Spain. Research Master Class, ESPID 2011- 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases 2011. La Haya.
- 321 Campbel S, Deshmukh C, Nelson I, Bae M, Stryjewski J, Federspiel G, et al. Genotypic characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates from a multinational trial of complicated skin and skin structure infections. J Clin Microbiol 2008; 46:678–84.
- 322 Paganini H, Della Latta P, Soto A, Casimir L, Mónco A, Verdager V, et al. Bacteriemias por *Staphylococcus aureus* adquiridas en la comunidad: 17 años de experiencia en niños de Argentina. Arch Argent Pediatr 2010; 108(4):311-17.
- 323 Naimi T, LeDell K, Como-Sabetti K, Borchardt S. Comparison of Community-and Health Care-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. JAMA 2003; 290 (22):2976-83.
- 324 Dietrich D, Auld D, Mermel L. Community-acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Southern New England Children. Pediatrics 2004; 113(4):347-52
- 325 Hansra NK, Shinkai K. Cutaneous community-acquired and hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Dermatol Ther 2011; 24(2):263-72.
- 326 Macedo-Vinas M, Conly J, Aschbacher R, Blanc D, Coombs G, Daikos G, et al Global Survey of Panton Valentine Leucocidin Positive (PVL+) Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (IAAC) Abstract: C2-079.
- 327 Nichol KA, Adam HJ, Hussain Z, Mulvey MR, McCracken M, Mataseje LF, et al. Comparison of community-associated and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canada: results of the CANWARD 2007-2009 study. Diagn Microbiol Infect Dis 2011; 69(3):320-25.
- 328 Ellington, M. J., C. Perry, M. Ganner, M. Warner, I. M. Smith, R. L. Hill, L. Shallcross, S. Saberssheikh, A. Holmes, B. D. Cookson, and A. M. Kearns. Clinical and molecular epidemiology of ciprofloxacin-susceptible MRSA encoding PVL in England and Wales. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009; 28:1113–21.

-
- 329 Del Giudice P, Blanc V, Durupt F, Bes M, Martinez J, Counillon E, et al. Emergence of two populations of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with distinct epidemiological, clinical and biological features, isolated from patients with community-acquired skin infections. *Br J Dermatol* 2006; 154:118–24.
- 330 Kanerva M, Salmenlinna S, Vuopio-Varkila J, Lehtinen P, Möttönen T, Virtanen K, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Finland in 2004 to 2006. *J Clin Microbiol* 2009; 47:2655–57.
- 331 Gerber J, Coffin S, Smathers A, Zaoutis T. Trends in the Incidence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection in Children's Hospitals in the United States *Clin Infect Dis* 2009; 49:65–71.
- 332 McCaskill ML, Mason EO Jr, Kaplan SL, Hammerman W, Lamberth LB, Hultén KG. Increase of the USA300 clone among community-acquired methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* causing invasive infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(12):1122-27.
- 333 Jappe U, Heuck D, Strommenger B, Wendt C, Werner G, Altman D, et al. *Staphylococcus aureus* in Dermatology Outpatients with Special Emphasis on Community-Associated Methicillin-Resistant Strains. *J Inv Dermatol* 2008; 128:2655–64.
- 334 Bae IG, Tonthat G, Stryjewski M, Rude T, Reilly T, Barriere S, et al. Presence of Genes Encoding the Panton-Valentine Leukocidin Exotoxin Is Not the Primary Determinant of Outcome in Patients with Complicated Skin and Skin Structure Infections Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Results of a Multinational Trial. *J Clin Microbiol* 2009; 47(12):3952-57.
- 335 Kaltsas A, Guh A, Mediavilla J, Varshney A, Robiou N, Gialanella P, et al. Frequency of Panton-Valentine Leukocidin-Producing Methicillin-Sensitive *Staphylococcus* Strains in Patients with Complicated Skin and Soft Tissue Infection in Bronx, New York. *J Clin Microbiol* 2011; 49(8):2992-95
- 336 Jones R, Nilius M, Akinlade B, Deshpande L, Notario G. Molecular characterization of *Staphylococcus aureus* isolates from a 2005 clinical trial of uncomplicated skin and skin structure infections. *Antimicrob. Agents Chemother* 2007; 51:3381–84.
- 337 Odell CA. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22(3):273-77.
- 338 Brad Spellberg B. To Treat or Not to Treat: Adjunctive Antibiotics for Uncomplicated Abscesses. *Ann Emerg Med* 2011; 57(2):183–85.
- 339 Phillips S, MacDougall C, Holdford DA. Analysis of empiric antimicrobial strategies for cellulitis in the era of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Pharmacother* 2007; 41(1):13-20.
- 340 Khatib R, Saeed S, Sharma M, Riederer K, Fakihi MG, Johnson LB. Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:181-85.

-
- 341 Cuevas O, Cercenado E, Bouza E, Castellares C, Trincado P, Cabrera R, et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain: a multicentre prevalence study (2002). Clin Microbiol Infect 2007; 13(3):250-56.
- 342 Cortés O, Aparicio A, Montón JL. Valoración inicial del niño inmigrante. Pediatr Integral 2009; XIII (10):909-18.